



(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)



1-0026890

(51)⁷ C07D 309/06; C07D 333/16; A61K (13) B
31/353; A61K 31/36; A61K 31/47; A61P
35/00; A61P 37/00; A61P 9/00; C07C
217/52; C07C 219/24; C07C 219/26;
C07C 251/38; C07C 251/40; C07C
251/42; C07C 251/44; C07C 251/54;
C07C 317/32; C07C 323/29; C07D
209/46; C07D 213/32; C07D 213/38;
C07D 213/69; C07D 215/14; C07D
217/24; C07D 231/12; C07D 239/26;
C07D 241/04; C07D 277/24; C07D
309/12; C07D 311/58; C07D 311/76;
C07D 319/20; A61K 31/133; A61K
31/135

(21) 1-2017-00755

(22) 20/08/2015

(86) PCT/US2015/046005 20/08/2015

(87) WO2016/028959 25/02/2016

(30) 62/039,622 20/08/2014 US

(45) 25/01/2021 394

(43) 26/06/2017 351A

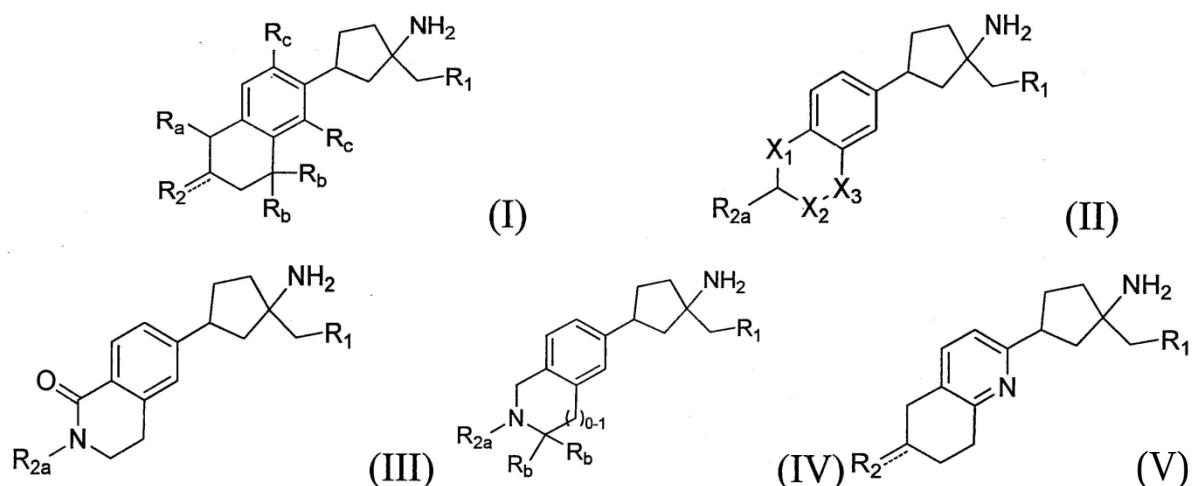
(73) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)

Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543, United States of America

(72) XIAO, Hai-Yun (US); DYCKMAN, Alaric J. (US); XIAO, Zili (US); YANG, Michael G. (US); DHAR, T.G. Murali (US); GILMORE, John L. (US); MARCOUX, David (CA).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) HỢP CHẤT HAI VÒNG ĐƯỢC THỂ VÀ ĐƯỢC PHẪM CHỨA NÓ



Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), và (V), và/hoặc muối của chúng, trong đó R₁ là -OH hoặc -OP(O)(OH)₂, và X₁, X₂, X₃, R₂, R_{2a}, R_a, R_b, và R_c được xác định như trong bản mô tả này. Các hợp chất này là có tác dụng làm chất chủ vận chọn lọc đối với thụ thể được ghép cặp với protein G S1P₁. Các hợp chất này là hữu ích để điều trị, phòng, hoặc làm chậm tiến triển của các bệnh hoặc rối loạn trong nhiều lĩnh vực trị liệu, như bệnh tự miễn và bệnh mạch máu. Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa các hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Nói chung, sáng chế đề cập đến các hợp chất hai vòng được thể hữu ích làm chất chủ vận S1P₁. Cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất hai vòng được thể và chế phẩm chứa các hợp chất này. Sáng chế còn đề cập đến được phẩm chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế mà là hữu ích để điều trị các tình trạng bệnh liên quan đến sự điều biến S1P₁, như bệnh tự miễn và bệnh mạch máu.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sphingosin-1-phosphat (S1P) là chất chuyển hóa lysophospholipit ion lưỡng tính của sphingosin (Sph), chất này thu được từ việc phân cắt xeromit bằng enzym. Sự phosphoryl hóa Sph bằng enzym bởi hai kinaza (SphK1 và SphK2) dẫn đến việc tạo ra S1P chủ yếu từ hồng cầu, và cả từ nguồn kháng bức xạ, có thể là nội mô mạch bạch huyết (Pappu, R. et al. *Science* 2007, 316, 295–298). Ban đầu, S1P được cho là hoạt động duy nhất như phân tử tín hiệu nội bào, sau đó được nhận diện dưới dạng phối tử ái lực cao đối với năm thành viên thuộc nhóm gen biệt hóa nội mô (endothelial differentiation gene - EDG) của các thụ thể được ghép cặp với protein G (G-protein coupled receptor - GPCR) có tên là S1P₁ hoặc S1P₁, S1P₂ hoặc S1P₂, S1P₃ hoặc S1P₃, S1P₄ hoặc S1P₄, và S1P₅ hoặc S1P₅ (trước đây lần lượt được gọi là EDG-1, EDG-5, EDG-3, EDG-6, và EDG-8) (Chun, J. et al. *Pharmacological Rev.* 2010, 62, 579–587). Sự tương tác của S1P với các thụ thể S1P đóng vai trò sinh lý học cơ bản trong nhiều quá trình bao gồm sự tăng sinh tế bào, hình thái học tế bào, sự xâm lấn của tế bào khối u, sự tạo mạch, sự tạo khối u, sự sắp xếp lại bộ khung tế bào, sự phát triển mạch máu, và sự lưu thông của tế bào limphô (Olivera, A; Rivera, J. *Adv Exp Med Biol.* 2011, 716, 123–142). Do đó, các thụ thể S1P là đích tốt đối với rất nhiều ứng dụng trị liệu như ức chế sự sinh trưởng của khối u, bệnh mạch máu, và các bệnh tự miễn.

Trong số năm thụ thể S1P, S1P₁ có sự phân bố rộng. Nó là thành viên chiếm ưu thế trong họ được biểu hiện trên tế bào limphô và đóng vai trò quan trọng trong việc lưu thông của tế bào limphô. Sự tương tác của S1P với thụ thể S1P₁ của nó là cần thiết để tế bào miễn dịch đi ra từ cơ quan bạch huyết (như

tuyến ức và hạch bạch huyết) vào trong mạch bạch huyết. Sự điều chỉnh giảm thụ thể $S1P_1$ (mà có thể được thực hiện thông qua việc điều trị bằng các chất chủ vận $S1P_1$ nhờ sự nội tương tác của thụ thể) làm gián đoạn sự di chuyển của tế bào limphô và đưa nó trở về các mô khác nhau. Điều này dẫn đến việc giữ tế bào limphô trong các cơ quan bạch huyết nhờ đó làm giảm số lượng tế bào limphô tuần hoàn mà có khả năng di chuyển đến các mô bị ảnh hưởng. Sự phát triển của chất điều biến thụ thể $S1P_1$ mà ức chế sự di chuyển của tế bào limphô đến vị trí đích liên quan đến các quá trình tự miễn và viêm khác thường có thể có hiệu quả trong một số tình trạng bệnh tự miễn và viêm.

Các công bố đơn yêu cầu cấp patent sau đã mô tả các hợp chất là chất chủ vận $S1P_1$: WO 03/061567 (công bố patent Mỹ số 2005/0070506), WO 03/062248 (patent Mỹ số 7,351,725), WO 03/062252 (patent Mỹ số 7,479,504), WO 03/073986 (patent Mỹ số 7,309,721), WO 03/105771, WO 05/058848, WO 05/000833, WO 05/082089 (công bố patent Mỹ số 2007/0203100), WO 06/047195, WO 06/100633, WO 06/115188, WO 06/131336, WO 2007/024922, WO 07/109330, WO 07/116866, WO 08/023783 (công bố patent Mỹ số 2008/0200535), WO 08/029370, WO 08/074820, WO 08/079382, WO 08/114157, WO 09/043889, WO 09/057079, và patent Mỹ số 6,069,143. Cũng xem tài liệu: Hale et al., *J. Med. Chem.*, 47:6662 (2004).

Vẫn cần có các hợp chất hữu ích làm chất chủ vận $S1P_1$ và còn có tính chọn lọc so với $S1P_3$.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất hai vòng được thế, mà là hữu ích làm chất điều biến hoạt tính $S1P_1$, kể cả các muối của chúng.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V) và/hoặc muối được dụng của chúng; và chất mang được dụng.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến hoạt tính của thụ thể được ghép cặp với protein G $S1P_1$, phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân là động vật có vú dùng hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V) và/hoặc muối được dụng của chúng.

Sáng chế còn đề xuất các quy trình và các hợp chất trung gian dùng để điều

chế hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V) và/hoặc các muối của chúng.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V) và/hoặc muối được dụng của chúng, dùng để điều trị bệnh.

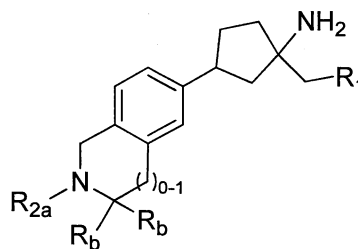
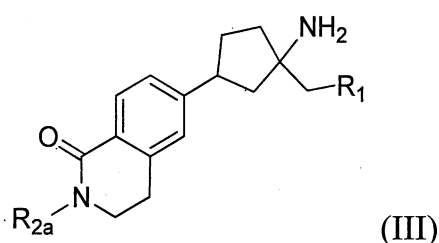
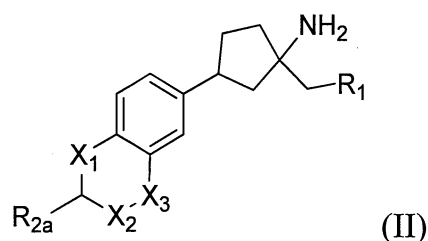
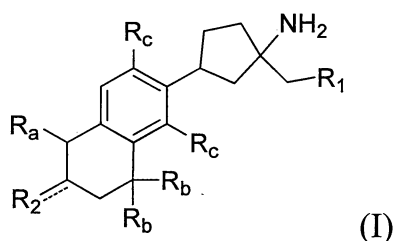
Sáng chế còn mô tả việc sử dụng các hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V) và/hoặc các muối được dụng của chúng, để bào chế thuốc dùng để điều trị hoặc phòng các tình trạng bệnh liên quan đến thụ thể $5P_1$, như bệnh tự miễn và bệnh mạch máu.

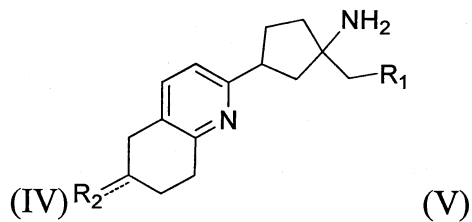
Các hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V) và chế phẩm chứa các hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V) có thể được sử dụng trong việc điều trị, phòng, hoặc chữa trị các tình trạng bệnh khác nhau liên quan đến $5P_1$. Dược phẩm chứa các hợp chất này là hữu ích để điều trị, phòng, hoặc làm chậm tiến triển của các bệnh hoặc rối loạn trong nhiều lĩnh vực trị liệu, như bệnh tự miễn và bệnh mạch máu.

Các dấu hiệu này và các dấu hiệu khác của sáng chế sẽ được nêu trong phần tiếp theo của sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất ít nhất một hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V):





hoặc muối của nó, trong đó:

R_1 là -OH hoặc $-OP(O)(OH)_2$;

X_1 là CH_2 hoặc O;

X_2 là CH_2 hoặc O;

X_3 là CH_2 hoặc O, với điều kiện X_2 là O chỉ khi cả X_1 lẫn X_3 là CH_2 ;

R_2 là R_{2a} hoặc R_{2b} ;

$\equiv$ là liên kết đơn đối với R_{2a} hoặc liên kết đôi đối với R_{2b} ;

R_{2a} là $-(CH_2)_{3-6}CH_3$, $-(CH_2)_{1-4}CH=CR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-4}CH=CR_x(CH_2CH_3)$,
 $-CH=CH(CH_2)_{1-3}C(R_x)_3$, $-CH=CH(CH_2)_{1-3}OCH_3$, $-(CH_2)_{1-3}CH=CHCH=CR_xR_x$,
 $-CH=CH(CH_2)_{1-3}CH=CR_xR_x$, $-CH=CHR_z$, $-(CH_2)_{1-3}R_z$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{0-3}R_z$,
 $-(CH_2)_{1-3}S(CH_2)_{0-3}R_z$, $-CH_2S(O)R_z$, $-CH_2S(O)_2R_z$, $-O(CH_2)_{1-2}R_z$,
 $-O(CH_2)_{1-2}O(CH_2)_{0-2}R_z$, $-OC(O)R_z$, $-(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{0-9}C(R_x)_3$,
 $-(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{0-9}CF_3$, $-(CH_2)_{1-4}CR_xR_xO(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$,
 $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-4}CH=CR_x(CH_2)_{0-3}CH_3$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-4}CH=CR_xR_x$,
 $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-4}C(OH)R_xR_x$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{0-3}CH_3$,
 $-(CH_2)_{1-3}S(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-(CH_2)_{0-3}O(CH_2)_{1-4}S(CH_2)_{0-3}C(R_x)_3$,
 $-(CH_2)_{1-3}S(CH_2)_{1-4}Si(CH_3)_3$, $-(CH_2)_{1-3}S(O)(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$,
 $-(CH_2)_{1-3}S(O)_2(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-(CH_2)_{1-5}NR_xR_x$, $-O(CH_2)_{1-7}C(R_x)_3$,
 $-O(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-O(CH_2)_{1-4}CH=CR_x(CH_2)_{0-3}CH_3$,
 $-O(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{0-3}C(R_x)_3$, $-O(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{1-3}CH=CR_xR_x$,
 $-O(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{1-3}C\equiv CR_x$, $-C(O)(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-OC(O)(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$,
 $-OC(O)CR_xR_x(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-OC(O)NR_x(CH_2)_{0-5}C(R_x)_3$,
 $-NR_xC(O)NR_x(CH_2)_{0-5}C(R_x)_3$, $-C(CH_3)=N-O(CH_2)_{0-5}C(R_x)_3$,
 $-C(CH_3)=N-O(CH_2)_{1-2}(\text{phenyl})$, $-C(CH_3)=N-O(CH_2)_{1-2}(\text{flophenyl})$,
 $-C(CH_3)=N-O(CH_2)_{1-2}(\text{metoxyphenyl})$, phenyl, hoặc pyridinyl;

R_{2b} là

(i) vòng spiro có 6 cạnh có một nguyên tử oxy và được thế bởi 0 hoặc 1 phần tử thế được chọn từ $-(CH_2)_3CH_3$; hoặc

(ii) $=N-O-(CH_2)_3CH_3$, $=N-O-CH_2CH(CH_3)_2$, $=N-OCH_2CH_2(phenyl)$, hoặc $=N-O-CH_2CH_2CH_2(phenyl)$;

R_a là H hoặc $-OH$;

mỗi R_b độc lập là H hoặc $-CH_3$;

mỗi R_c độc lập là H, Cl, I, hoặc $-CH_3$;

mỗi R_x độc lập là H hoặc $-CH_3$; và

R_z là phenyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, quinolinyl, thiophenyl, thiazolyl, oxetanyl, C_{3-6} xycloalkyl, adamantanyl, hoặc

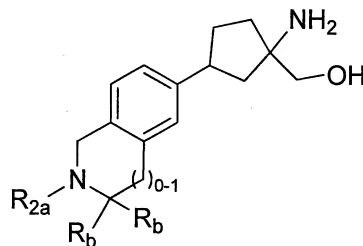
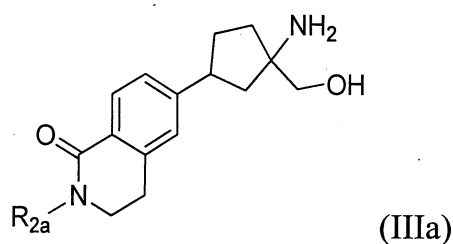
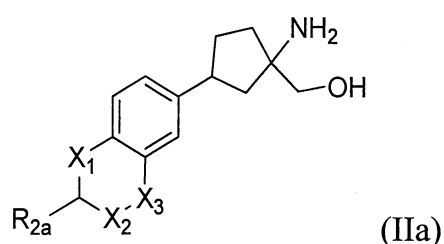
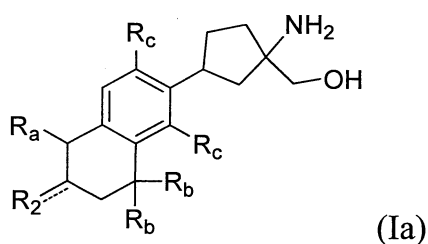
tetrahydropyranyl, mỗi nhóm được thế bởi 0 đến 4 phần tử thế độc lập được

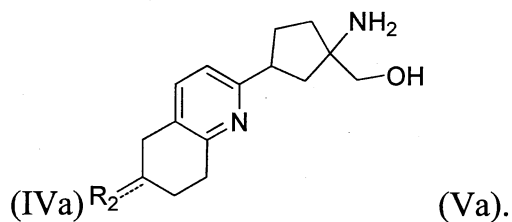
chọn từ F, Cl, I, C_{1-4} alkyl, $-O(C_{1-3}$ alkyl), $-CF_3$, $-OCF_3$, $-(CH_2)_{1-6}OCH_3$,

$-CH_2NR_xR_x$, $-C(O)NR_xR_x$, $-C(O)NR_x(C_{1-4}$ alkyl), và $-CH_2C(O)NR_xR_x$;

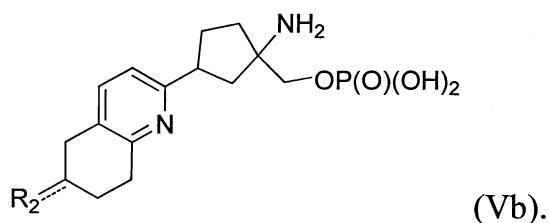
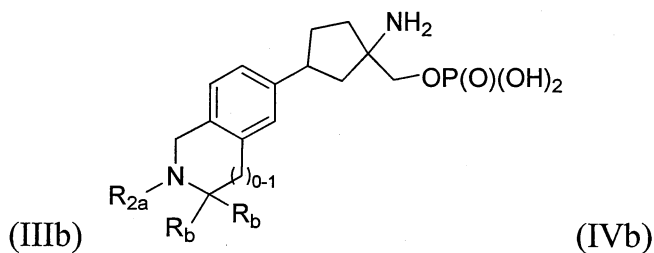
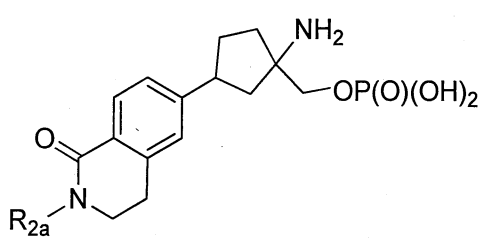
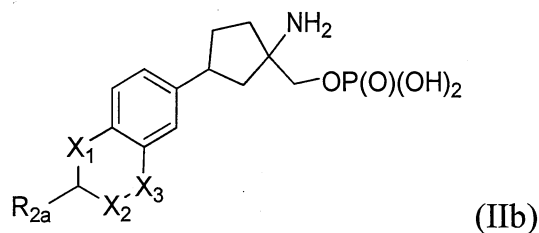
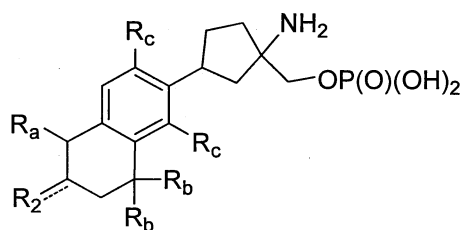
với điều kiện (i) nếu hợp chất này có công thức cấu trúc (I) và R_2 là $-(CH_2)_5CH_3$, thì ít nhất một trong số R_b và R_c không phải là H; và (ii) nếu hợp chất này có công thức cấu trúc (II) và mỗi X_1 , X_2 , và X_3 là CH_2 , thì R_{2a} không phải là $-(CH_2)_5CH_3$.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất ít nhất là hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V) hoặc muối của nó, trong đó R_1 là $-OH$, và R_2 , R_{2a} , X_1 , X_2 , X_3 , R_a , R_b , và R_c được xác định như trong khía cạnh thứ nhất. Các hợp chất theo phương án này có công thức cấu trúc (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), hoặc (Va):



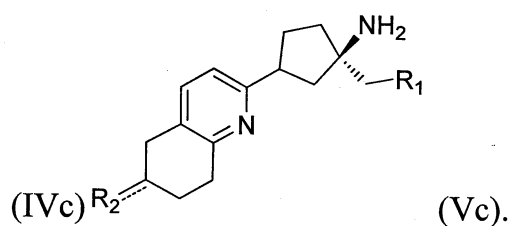
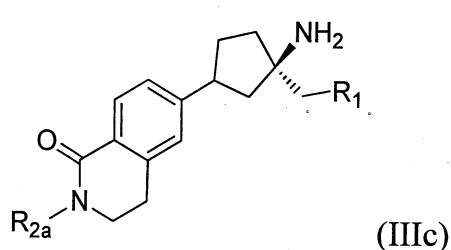
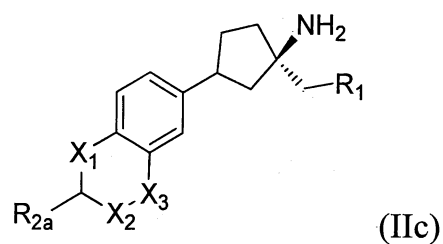
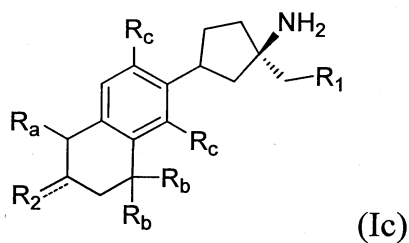


Theo một phương án, sáng chế đề xuất ít nhất là hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V) hoặc muối của nó, trong đó R_1 là $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, và R_2 , R_{2a} , X_1 , X_2 , X_3 , R_a , R_b , và R_c được xác định như trong khía cạnh thứ nhất. Các hợp chất theo phương án này có công thức cấu trúc (Ib), (IIb), (IIIb), (IVb), hoặc (Vb):



Các hợp chất có công thức (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), và (Va) hoặc các muối của chúng là hữu ích làm tiền dược chất của các hợp chất tương ứng có công thức (Ib), (IIb), (IIIb), (IVb), và (Vb), hoặc các muối của chúng. Các hợp chất có công thức (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), và (Va) được hoạt hóa *in vivo* thông qua sự phosphoryl hóa để thu được các hợp chất được phosphoryl hóa tương ứng. Các hợp chất được phosphoryl hóa có công thức (Ib), (IIb), (IIIb), (IVb), và (Vb) hoặc các muối của chúng có hoạt tính làm chất chủ vận S1P₁ chọn lọc.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất ít nhất một hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V), trong đó hợp chất này có công thức cấu trúc (Ic), (IIc), (IIIc), (IVc), hoặc (Vc):



(Vc).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất ít nhất một hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V), hoặc muối của nó, trong đó R_{2a} là $-(CH_2)_3CH_3$, $-(CH_2)_{5-6}CH_3$, $-CH_2CH=CHCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH=CHCH_2CH_3$, $-(CH_2)_3CH=CHCH_3$, $-(CH_2)_3CH=C(CH_3)_2$, $-(CH_2)_4CH=CH_2$, $-(CH_2)_4CH=CHCH_3$, $-CH=CH(CH_2)_3CH_3$, $-CH=CH(CH_2)_3OCH_3$, $-CH=CHCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH=CHCH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH=CHCH=CHCH_3$, $-CH=CHCH_2CH_2CH=CH_2$, $-CH=CH(\text{phenyl})$ trong đó phenyl này được thế bởi $-CH_3$ hoặc $-OCH_3$; $-CH=CH(\text{tetrahydropyranyl})$, $-(CH_2)_{1-3}(\text{phenyl})$ trong đó phenyl này được thế bởi 0 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ F, I, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, và $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$; $-(CH_2)_2(\text{methyl imidazolyl})$, $-(CH_2)_2(\text{methylpyrazolyl})$, $-(CH_2)_{1-2}(\text{pyridinyl})$ trong đó pyridinyl này được thế bởi 0 đến 1 phần tử thế được chọn từ $-OCH_3$; $-(CH_2)_2(\text{pyrimidinyl})$, $-(CH_2)_2(\text{quinolinyl})$, $-(CH_2)_{2-3}(\text{tetrahydropyranyl})$, $-CH_2O(CH_2)_{3-4}CH_3$, $-CH_2OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OCH_2CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2O(CH_2)_9CH_3$, $-CH_2OCH_2CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2OCH_2CH=CHCH_2CH_3$, $-CH_2OCH_2CH=C(CH_3)_2$, $-CH_2OCH_2CH=CHCH_2CH_2CH_3$, $-CH_2OCH_2CH_2CH=CH_2$, $-CH_2OCH_2CH_2CH_2CH=CH_2$, $-CH_2OCH_2CH_2CH=C(CH_3)_2$, $-CH_2OCH_2CH_2CH(OH)CH_3$, $-CH_2OCH_2CH_2CH_2CH_2OH$,

$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{OH})$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{phenyl})$ trong
 đó phenyl này được thế bởi 0 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ F, Cl, $-\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$, và
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$; $-\text{CH}_2\text{O}(\text{metoxypyridinyl})$,
 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{tetrahydropyranyl})$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{triflometyl, methylpyrazolyl})$,
 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{phenyl})$ trong đó phenyl này được thế bởi 0 đến 1 phần tử thế được
 chọn từ $-\text{CH}_3$ và $-\text{OCH}_3$; $-\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{methylpyrazolyl})$,
 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{tetrahydropyranyl})$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{thiophenyl})$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{triflometyl}$
 $\text{thiophenyl})$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{ethyl thiophenyl})$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{dimethylthiophenyl})$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{metoxyphenyl})$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{xyclopropyl})$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{CH}_3$,
 $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{oxetanyl})$,
 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{tetramethylxyclohexyl})$, $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$,
 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{phenyl})$ trong đó phenyl
 này được thế bởi 0 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, và
 $-\text{OCH}_3$; $-\text{CH}_2\text{S}(\text{adamantanyl})$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{pyridinyl})$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{methylpyridinyl})$,
 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2(\text{phenyl})$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2(\text{pyrazinyl})$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2(\text{pyridinyl})$,
 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})(\text{phenyl})$,
 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{phenyl})$, $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$,
 $-(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{4-7}\text{CH}_3$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_{2-3}\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{2-3}\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2(\text{xyclohexyl})$, $-\text{OCH}_2(\text{tetrahydropyranyl})$,
 $-\text{OCH}_2(\text{phenyl})$ trong đó phenyl này được thế bởi 0 đến 1 phần tử thế được chọn
 từ $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, và $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$; $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{xyclohexyl})$,

-OCH₂CH₂O(metyl phenyl), -OCH₂CH₂OCH₂(xyclobutyl),
 -OCH₂CH₂OCH₂(phenyl), -OCH₂CH₂OCH₂(thiazolyl),
 -OCH₂CH₂OCH₂(thiophenyl), -C(O)(CH₂)₄CH₃, -OC(O)(CH₂)₄CH₃,
 -OC(O)C(CH₃)₂(CH₂)₃CH₃, -OC(O)(phenyl), -OC(O)NH(CH₂)₃CH₃,
 -OC(O)NH(CH₂)₅CH₃, -OC(O)N(CH₃)(CH₂)₃CH₃, -OC(O)N(CH₃)(CH₂)₄CH₃,
 -NHC(O)NH(CH₂)₃CH₃, -C(CH₃)=N-O(CH₂)₃CH₃, -C(CH₃)=N-OCH₂(phenyl),
 -C(CH₃)=N-OCH₂(flophenyl), -C(CH₃)=N-OCH₂(metoxyphenyl),
 -C(CH₃)=N-OCH₂CH₂(phenyl), -OC(O)NH(CH₂)₃CH₃, -OC(O)NH(CH₂)₅CH₃,
 -OC(O)N(CH₃)(CH₂)₃₋₄CH₃, -NHC(O)NH(CH₂)₃CH₃, phenyl, hoặc pyridinyl; và
 R_{2b} là

(i) vòng spiro có 6 cạnh có một nguyên tử oxy và được thế bởi 0 hoặc 1 phần tử thế được chọn từ -(CH₂)₃CH₃; hoặc

(ii) =N-O-(CH₂)₃CH₃, =N-O-CH₂CH(CH₃)₂, =N-OCH₂CH₂(phenyl), hoặc
 =N-O-CH₂CH₂CH₂(phenyl);

và R₁, X₁, X₂, X₃, R_a, R_b, và R_c được xác định như trong khía cạnh thứ nhất. Phương án này bao gồm các hợp chất có công thức (Ic), (IIc), (IIIc), (IVc), hoặc (Vc).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất ít nhất một hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó: R₁ là -OH hoặc -OP(O)(OH)₂; R₂ là R_{2a} hoặc R_{2b}; R_{2a} là -(CH₂)₃CH₃, -(CH₂)₅CH₃, -CH₂CH=CHCH₂CH₃,
 -CH₂CH₂CH=CHCH₂CH₃, -(CH₂)₃CH=CHCH₃, -(CH₂)₃CH=C(CH₃)₂,
 -(CH₂)₄CH=CH₂, -(CH₂)₄CH=CHCH₃, -CH=CH(CH₂)₃CH₃,
 -CH=CH(CH₂)₃OCH₃, -CH=CHCH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH=CHCH₂CH₂CH₂OCH₃,
 -CH₂CH=CHCH=CHCH₃, -CH=CHCH₂CH₂CH=CH₂, -CH=CH(phenyl) trong đó phenyl này được thế bởi -CH₃ hoặc -OCH₃; -CH=CH(tetrahydropyranyl),
 -(CH₂)₁₋₃(phenyl) trong đó phenyl này được thế bởi 0 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ F, I, -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, và -CH₂C(O)N(CH₃)₂;
 -(CH₂)₂(metyl imidazolyl), -(CH₂)₂(metyl pyrazolyl), -(CH₂)₁₋₂(pyridinyl) trong đó pyridinyl này được thế bởi 0 đến 1 phần tử thế được chọn từ
 -OCH₃; -(CH₂)₂(pyrimidinyl), -(CH₂)₂(quinolinyl), -(CH₂)₂₋₃(tetrahydropyranyl),
 -CH₂O(CH₂)₃₋₄CH₃, -CH₂OCH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OCH₂CH₂C(CH₃)₃,

$-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{OH})$,
 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{phenyl})$ trong đó phenyl này được thế bởi 0 đến 3 phần tử thế độc lập
được chọn từ F, Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{OCH}_3$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$, và $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$;
 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{metoxypyridinyl})$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{tetrahydropyranyl})$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{triflometyl}$,
 $\text{methylpyrazolyl})$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{phenyl})$ trong đó phenyl này được thế bởi 0 đến 1
phần tử thế được chọn từ $-\text{CH}_3$ và $-\text{OCH}_3$; $-\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{methylpyrazolyl})$,
 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{tetrahydropyranyl})$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{thiophenyl})$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{triflometyl}$
 $\text{thiophenyl})$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{ethyl thiophenyl})$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{dimethylthiophenyl})$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{metoxyphenyl})$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{xyclopropyl})$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{CH}_3$,
 $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{oxetanyl})$,
 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{tetramethylxyclohexyl})$, $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$,
 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{phenyl})$ trong đó phenyl
này được thế bởi 0 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, và
 $-\text{OCH}_3$; $-\text{CH}_2\text{S}(\text{adamantanyl})$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{pyridinyl})$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{methylpyridinyl})$,
 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2(\text{phenyl})$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2(\text{pyrazinyl})$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2(\text{pyridinyl})$,
 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})(\text{phenyl})$,
 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{phenyl})$, $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$,
 $-(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{4-7}\text{CH}_3$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_{2-3}\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$,

$-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{2-3}\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2(\text{xyclohexyl})$, $-\text{OCH}_2(\text{tetrahydropyranyl})$,
 $-\text{OCH}_2(\text{phenyl})$ trong đó phenyl này được thế bởi 0 đến 1 phần tử thế được chọn từ $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, và $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$; $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{xyclohexyl})$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{metyl phenyl})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{xyclobutyl})$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{phenyl})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{thiazolyl})$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{thiophenyl})$, $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$,
 $-\text{OC}(\text{O})(\text{phenyl})$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$,
 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{OCH}_2(\text{phenyl})$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{OCH}_2(\text{flophenyl})$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{OCH}_2(\text{metoxyphenyl})$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{phenyl})$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$,
 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_{3-4}\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, phenyl, hoặc pyridinyl; R_{2b} là: (i) vòng spiro có 6 cạnh có một nguyên tử oxy và được thế bởi 0 hoặc 1 phần tử thế được chọn từ $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$; hoặc (ii) $=\text{N}-\text{O}-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$,
 $=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $=\text{N}-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{phenyl})$, hoặc $=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{phenyl})$;
 R_a là H hoặc $-\text{OH}$; mỗi R_b độc lập là H hoặc $-\text{CH}_3$; và mỗi R_c độc lập là H, Cl, I, hoặc $-\text{CH}_3$; với điều kiện nếu R_2 là $-(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$, thì ít nhất một trong số R_b và R_c không phải là H. Phương án này bao gồm các hợp chất có công thức (Ic). Phương án này còn bao gồm các hợp chất trong đó R_1 là $-\text{OH}$.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất ít nhất một hợp chất có công thức (II) hoặc muối của nó, trong đó X_1 , X_2 , X_3 , và R_{2a} được xác định như trong khía cạnh thứ nhất. Phương án này bao gồm các hợp chất trong đó R_{2a} là $-(\text{CH}_2)_{5-6}\text{CH}_3$ hoặc $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{3-4}\text{CH}_3$. Phương án này bao gồm các hợp chất có công thức (IIc). Phương án này còn bao gồm các hợp chất trong đó R_1 là $-\text{OH}$.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất ít nhất một hợp chất có công thức (III), công thức (IV), hoặc công thức (V) hoặc muối của nó, trong đó R_1 , R_2 , R_{2a} và R_b được xác định như trong khía cạnh thứ nhất. Phương án này bao gồm các hợp chất trong đó R_2 là R_{2a} . Phương án này bao gồm các hợp chất trong đó R_2 là R_{2a} . Phương án này còn bao gồm các hợp chất trong đó R_2 là R_{2a} ; R_{2a} là $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3(\text{phenyl})$, hoặc $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$; và mỗi R_b là

-CH₃. Ngoài ra, phương án này bao gồm các hợp chất có công thức (IIIc), (IVc), và (Vc). Phương án này còn bao gồm các hợp chất trong đó R₁ là -OH.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất ít nhất một hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó R₁ là -OH hoặc -OP(O)(OH)₂; R₂ là R_{2a}; R_{2a} là -(CH₂)₃CH₃, -(CH₂)₅CH₃, -CH₂CH=CHCH₂CH₃, -CH₂CH₂CH=CHCH₂CH₃, -(CH₂)₃CH=CHCH₃, -(CH₂)₃CH=C(CH₃)₂, -(CH₂)₄CH=CH₂, -(CH₂)₄CH=CHCH₃, -CH=CH(CH₂)₃CH₃, -CH=CH(CH₂)₃OCH₃, -CH=CHCH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH=CHCH₂CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH=CHCH=CHCH₃, -CH=CHCH₂CH₂CH=CH₂, -CH=CH(phenyl) trong đó phenyl này được thế bởi -CH₃ hoặc -OCH₃; -CH=CH(tetrahydropyranyl), -(CH₂)₁₋₃(phenyl) trong đó phenyl này được thế bởi 0 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ F, I, -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, và -CH₂C(O)N(CH₃)₂; -(CH₂)₂(methylimidazolyl), -(CH₂)₂(methylpyrazolyl), -(CH₂)₁₋₂(pyridinyl) trong đó pyridinyl này được thế bởi 0 đến 1 phần tử thế được chọn từ -OCH₃; -(CH₂)₂(pyrimidinyl), -(CH₂)₂(quinolinyl), -(CH₂)₂₋₃(tetrahydropyranyl), -CH₂O(CH₂)₃₋₄CH₃, -CH₂OCH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OCH₂CH₂C(CH₃)₃, -CH₂O(CH₂)₉CH₃, -CH₂OCH₂CH₂CH₂CF₃, -CH₂OCH₂CH=CHCH₂CH₃, -CH₂OCH₂CH=C(CH₃)₂, -CH₂OCH₂CH=CHCH₂CH₂CH₃, -CH₂OCH₂CH₂CH=CH₂, -CH₂OCH₂CH₂CH₂CH=CH₂, -CH₂OCH₂CH₂CH=C(CH₃)₂, -CH₂OCH₂CH₂CH(OH)CH₃, -CH₂OCH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂OCH₂CH₂CH₂C(CH₃)₂(OH), -CH₂OCH₂CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₂CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂CH₃, -CH₂O(phenyl) trong đó phenyl này được thế bởi 0 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ F, Cl, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -OCH₃, -OCF₃, -(CH₂)₁₋₆OCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -CH₂N(CH₃)₂, -C(O)N(CH₂CH₃)(CH₃), -C(O)N(CH₃)(CH₂CH₂CH₂CH₃), và -C(O)N(CH₃)(CH₂CH(CH₃)₂); -CH₂O(metoxypyridinyl), -CH₂O(tetrahydropyranyl), -CH₂O(triflometyl, methylpyrazolyl), -CH₂OCH₂(phenyl) trong đó phenyl này được thế bởi 0 đến 1 phần tử thế được chọn từ -CH₃ và -OCH₃; -CH₂OCH₂(methylpyrazolyl), -CH₂OCH₂(tetrahydropyranyl), -CH₂OCH₂(thiophenyl), -CH₂OCH₂(triflometyl thiophenyl), -CH₂OCH₂(ethyl thiophenyl), -CH₂OCH₂(dimethylthiophenyl),

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{metoxyphenyl})$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{xyclopropyl})$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{CH}_3$,
 $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{oxetanyl})$,
 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{tetrametylxyclohexyl})$, $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$,
 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{phenyl})$ trong đó phenyl
 này được thế bởi 0 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, và
 $-\text{OCH}_3$; $-\text{CH}_2\text{S}(\text{adamantanyl})$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{pyridinyl})$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{metylpipridinyl})$,
 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2(\text{phenyl})$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2(\text{pyrazinyl})$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2(\text{pyridinyl})$,
 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})(\text{phenyl})$,
 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{phenyl})$, $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$,
 $-(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{4-7}\text{CH}_3$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_{2-3}\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{2-3}\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2(\text{xyclohexyl})$, $-\text{OCH}_2(\text{tetrahydropyranyl})$,
 $-\text{OCH}_2(\text{phenyl})$ trong đó phenyl này được thế bởi 0 đến 1 phần tử thế được chọn
 từ $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, và $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$; $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{xyclohexyl})$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{metyl phenyl})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{xyclobutyl})$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{phenyl})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{thiazolyl})$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{thiophenyl})$, $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$,
 $-\text{OC}(\text{O})(\text{phenyl})$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$,
 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{OCH}_2(\text{phenyl})$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{OCH}_2(\text{flophenyl})$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{OCH}_2(\text{metoxyphenyl})$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{phenyl})$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$,
 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_{3-4}\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, phenyl, hoặc pyridinyl; R_a
 là H hoặc $-\text{OH}$; mỗi R_b độc lập là H hoặc $-\text{CH}_3$; và mỗi R_c độc lập là H, Cl, I, hoặc
 $-\text{CH}_3$; với điều kiện nếu R_2 là $-(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$, thì ít nhất một trong số R_b và R_c không

phải là H. Phương án này bao gồm các hợp chất có công thức (Ic). Phương án này còn bao gồm các hợp chất trong đó R_1 là -OH.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất ít nhất một hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó R_1 là -OH hoặc -OP(O)(OH)₂; R_2 là R_{2b} ; R_{2b} là: (i) vòng spiro có 6 cạnh có một nguyên tử oxy và được thế bởi 0 hoặc 1 phần tử thế được chọn từ -(CH₂)₃CH₃; hoặc (ii) =N-O-(CH₂)₃CH₃, =N-O-CH₂CH(CH₃)₂, =N-OCH₂CH₂(phenyl), hoặc =N-O-CH₂CH₂CH₂(phenyl); R_a là H hoặc -OH; mỗi R_b độc lập là H hoặc -CH₃; và mỗi R_c độc lập là H, Cl, I, hoặc -CH₃. Phương án này bao gồm các hợp chất có công thức (Ic). Phương án này còn bao gồm các hợp chất trong đó R_1 là -OH.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất ít nhất một hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó R_2 là R_{2a} ; R_{2a} là -(CH₂)₃₋₆CH₃, -(CH₂)₁₋₄CH=CR_xR_x, -(CH₂)₁₋₄CH=CR_x(CH₂CH₃), -CH=CH(CH₂)₁₋₃C(R_x)₃, -CH=CH(CH₂)₁₋₃OCH₃, -(CH₂)₁₋₃CH=CHCH=CR_xR_x, -CH=CH(CH₂)₁₋₃CH=CR_xR_x, -CH=CHR_z, -(CH₂)₁₋₃R_z, -(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₀₋₃R_z, -(CH₂)₁₋₃S(CH₂)₀₋₃R_z, -CH₂S(O)R_z, -CH₂S(O)₂R_z, -O(CH₂)₁₋₂R_z, -O(CH₂)₁₋₂O(CH₂)₀₋₂R_z, -OC(O)R_z, -(CH₂)₁₋₄O(CH₂)₀₋₉C(R_x)₃, -(CH₂)₁₋₄O(CH₂)₀₋₉CF₃, -(CH₂)₁₋₄CR_xR_xO(CH₂)₀₋₄C(R_x)₃, -(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₁₋₄CH=CR_x(CH₂)₀₋₃CH₃, -(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₁₋₄CH=CR_xR_x, -(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₁₋₄C(OH)R_xR_x, -(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₁₋₄O(CH₂)₀₋₃CH₃, -(CH₂)₁₋₃S(CH₂)₀₋₄C(R_x)₃, -(CH₂)₀₋₃O(CH₂)₁₋₄S(CH₂)₀₋₃C(R_x)₃, -(CH₂)₁₋₃S(CH₂)₁₋₄Si(CH₃)₃, -(CH₂)₁₋₃S(O)(CH₂)₀₋₄C(R_x)₃, -(CH₂)₁₋₃S(O)₂(CH₂)₀₋₄C(R_x)₃, -(CH₂)₁₋₅NR_xR_x, hoặc -O(CH₂)₁₋₇C(R_x)₃; và R_1 , R_a , R_b , và R_c được xác định như trong khía cạnh thứ nhất. Phương án này bao gồm các hợp chất trong đó R_{2a} là -(CH₂)₃CH₃, -(CH₂)₅₋₆CH₃, -CH₂CH=CHCH₂CH₃, -CH₂CH₂CH=CHCH₂CH₃, -(CH₂)₃CH=CHCH₃, -(CH₂)₃CH=C(CH₃)₂, -(CH₂)₄CH=CH₂, -(CH₂)₄CH=CHCH₃, -CH=CH(CH₂)₃CH₃, -CH=CH(CH₂)₃OCH₃, -CH=CHCH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH=CHCH₂CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH=CHCH=CHCH₃, -CH=CHCH₂CH₂CH=CH₂, -CH=CH(phenyl) trong đó phenyl này được thế bởi -CH₃ hoặc -OCH₃; -CH=CH(tetrahydropyranyl), -(CH₂)₁₋₃(phenyl) trong đó phenyl này được thế bởi 0 đến 2 phần tử thế độc lập

được chọn từ F, I, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, và $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 $-(\text{CH}_2)_2(\text{metyl imidazolyl})$, $-(\text{CH}_2)_2(\text{metylpyrazolyl})$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{pyridinyl})$ trong đó
 pyridinyl này được thế bởi 0 đến 1 phần tử thế được chọn từ $-\text{OCH}_3$;
 $-(\text{CH}_2)_2(\text{pyrimidinyl})$, $-(\text{CH}_2)_2(\text{quinolinyl})$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}(\text{tetrahydropyranyl})$,
 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{3-4}\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$,
 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{OH})$,
 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{phenyl})$ trong đó phenyl này được thế bởi 0 đến 3 phần tử thế độc lập
 được chọn từ F, Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{OCH}_3$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$, và $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$;
 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{metoxypyridinyl})$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{tetrahydropyranyl})$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{triflometyl}$,
 $\text{metylpyrazolyl})$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{phenyl})$ trong đó phenyl này được thế bởi 0 đến 1
 phần tử thế được chọn từ $-\text{CH}_3$ và $-\text{OCH}_3$; $-\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{metylpyrazolyl})$,
 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{tetrahydropyranyl})$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{thiophenyl})$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{triflometyl}$
 $\text{thiophenyl})$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{etyl thiophenyl})$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{dimetylthiophenyl})$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{metoxyphenyl})$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{xyclopropyl})$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{CH}_3$,
 $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{oxetanyl})$,
 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{tetrametylxyclohexyl})$, $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$,
 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{phenyl})$ trong đó phenyl
 này được thế bởi 0 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, và
 $-\text{OCH}_3$; $-\text{CH}_2\text{S}(\text{adamantanyl})$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{pyridinyl})$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{metylpyridinyl})$,
 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2(\text{phenyl})$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2(\text{pyrazinyl})$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2(\text{pyridinyl})$,
 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})(\text{phenyl})$,

$-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{phenyl})$, $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$,
 $-(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$, hoặc $-(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

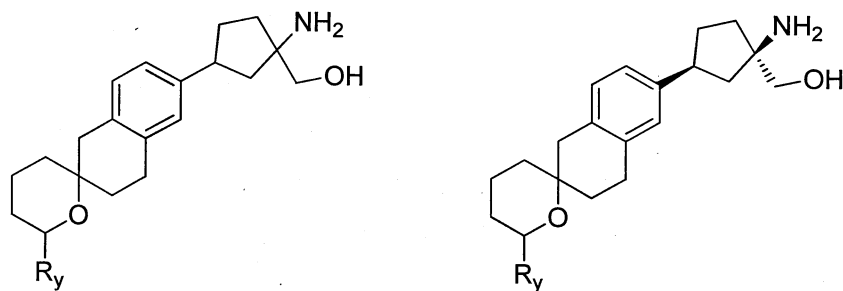
Theo một phương án, sáng chế đề xuất ít nhất một hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó:

$-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{R}_x)_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CH}=\text{CR}_x(\text{CH}_2)_{0-3}\text{CH}_3$,
 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{R}_x)_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{CH}=\text{CR}_x\text{R}_x$, hoặc
 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}\equiv\text{CR}_x$; và R_1 , R_a , R_b , và R_c được xác định như trong khía cạnh thứ nhất. Phương án này bao gồm các hợp chất trong đó R_{2a} là
 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{4-7}\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_{2-3}\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{2-3}\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2(\text{xyclohexyl})$, $-\text{OCH}_2(\text{tetrahydropyranyl})$,
 $-\text{OCH}_2(\text{phenyl})$ trong đó phenyl này được thế bởi 0 đến 1 phần tử thế được chọn từ $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, và $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$; $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{xyclohexyl})$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{metyl phenyl})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{xyclobutyl})$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{phenyl})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{thiazolyl})$, hoặc
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{thiophenyl})$.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất ít nhất một hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, , $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{R}_x)_3$, $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{R}_x)_3$,
 $-\text{OC}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{R}_x)_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{0-5}\text{C}(\text{R}_x)_3$,
 $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{0-5}\text{C}(\text{R}_x)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-5}\text{C}(\text{R}_x)_3$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{phenyl})$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{flophenyl})$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{metoxyphenyl})$, phenyl, hoặc pyridinyl; và R_1 , R_a , R_b , và R_c được xác định như trong khía cạnh thứ nhất. Phương án này bao gồm các hợp chất trong đó R_{2a} là $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$,
 $-\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{OC}(\text{O})(\text{phenyl})$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$,
 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$,
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{OCH}_2(\text{phenyl})$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{OCH}_2(\text{flophenyl})$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{OCH}_2(\text{metoxyphenyl})$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{phenyl})$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$,

$-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_{3-4}\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, phenyl, hoặc pyridinyl.

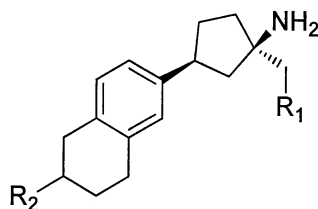
Theo một phương án, sáng chế đề xuất ít nhất một hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó R_1 là $-\text{OH}$ hoặc $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$; R_2 là R_{2b} ; R_{2b} là vòng spiro có 6 cạnh có một nguyên tử oxy và được thế bởi 0 hoặc 1 phần tử thế được chọn từ $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$; R_a là H hoặc $-\text{OH}$; mỗi R_b độc lập là H hoặc $-\text{CH}_3$; và mỗi R_c độc lập là H, Cl, I, hoặc $-\text{CH}_3$. Phương án này bao gồm các hợp chất có công thức (Ic). Phương án này còn bao gồm các hợp chất trong đó R_1 là $-\text{OH}$. Ngoài ra, phương án này bao gồm các hợp chất có các công thức cấu trúc sau:



trong đó R_y là H hoặc $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$.

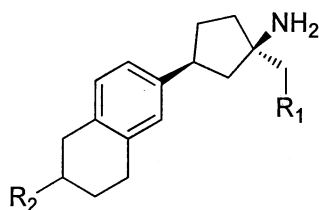
Theo một phương án, sáng chế đề xuất ít nhất một hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó R_1 là $-\text{OH}$ hoặc $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$; R_2 là R_{2b} ; R_{2b} là $=\text{N}-\text{O}-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $=\text{N}-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{phenyl})$, hoặc $=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{phenyl})$; R_a là H hoặc $-\text{OH}$; mỗi R_b độc lập là H hoặc $-\text{CH}_3$; và mỗi R_c độc lập là H, Cl, I, hoặc $-\text{CH}_3$. Phương án này bao gồm các hợp chất có công thức (Ic). Phương án này còn bao gồm các hợp chất trong đó R_1 là $-\text{OH}$.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất ít nhất một hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó có công thức cấu trúc:

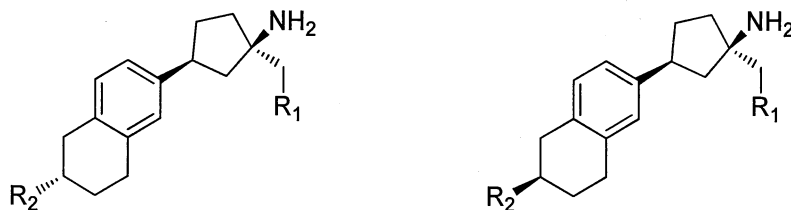


trong đó: R_1 là $-\text{OH}$ hoặc $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$; và R_2 là $-(\text{CH}_2)_5\text{OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{metoxyphenyl})$, hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{metoxyphenyl})$.

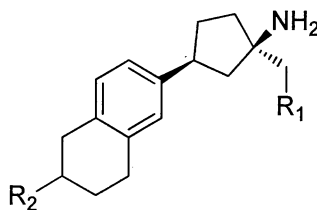
Theo một phương án, sáng chế đề xuất ít nhất một hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó có công thức cấu trúc:



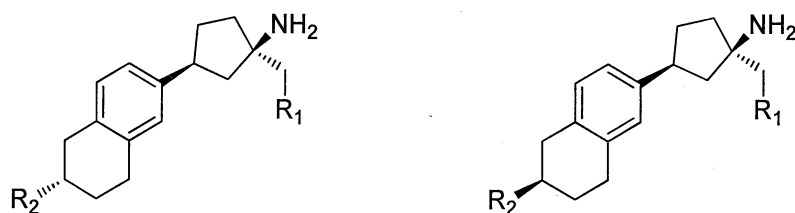
trong đó R_1 là -OH hoặc -OP(O)(OH)₂; và R_2 là -(CH₂)₅OCH₃ hoặc -(CH₂)₃OCH₂CH₃. Phương án này bao gồm các hợp chất có các công thức cấu trúc:



Theo một phương án, sáng chế đề xuất ít nhất một hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó có công thức cấu trúc:



trong đó R_1 là -OH hoặc -OP(O)(OH)₂; và R_2 là -CH₂O(metoxypentyl) hoặc -CH₂CH₂(metoxypentyl). Phương án này bao gồm các hợp chất có các công thức cấu trúc:



Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(5-metoxypentyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)xyclopentyl)metanol (672); ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-(5-metoxypentyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)xyclopentyl)metanol (673); ((1R,3R)-1-amino-3-(6-(5-metoxypentyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)xyclopentyl)metanol (674); ((1R,3R)-1-amino-3-((S)-6-(5-metoxypentyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)xyclopentyl)metanol; ((1R,3R)-1-amino-3-((R)-6-(5-metoxypentyl)-5,6,7,8-

tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl) metanol; ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-(3-etoxypropyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol (678); ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(3-etoxypropyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol (679); ((1R,3R)-1-amino-3-((S)-6-(3-etoxypropyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol; và các muối của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-(5-metoxypentyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metyl dihydro phosphat; ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(5-metoxypentyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metyl dihydro phosphat; ((1R,3R)-1-amino-3-((R)-6-(5-metoxypentyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metyl dihydro phosphat; ((1R,3R)-1-amino-3-((S)-6-(5-metoxypentyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metyl dihydro phosphat; ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-(3-etoxypropyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metyl dihydro phosphat; ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(3-etoxypropyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metyl dihydro phosphat; và các muối của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(3-metoxyphenetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl) metanol (676); ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-(3-metoxyphenetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol (677); ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(2-metoxyphenetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol (681); ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-(2-metoxyphenetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol (682); ((1R,3R)-1-amino-3-((S)-6-(2-metoxyphenetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl) xyclopentyl)metanol (683); ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-((3-metoxyphenoxy)metyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol (684); ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-((3-metoxyphenoxy)metyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol (685); ((1R,3R)-1-amino-3-((R)-6-((3-metoxyphenoxy)metyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol; ((1R,3R)-1-amino-3-((S)-6-((3-metoxyphenoxy)metyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol; ((1R,3R)-1-amino-3-((R)-6-((3-metoxyphenoxy)metyl)-5,6,7,8-

tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol; và các muối của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ ((1R,3R)-1-amino-3-((R)-6-((3-metoxyphenoxy)metyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metyl dihydro phosphat (688); ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-(3-metoxyphenetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metyl dihydro phosphat; ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(3-metoxyphenetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metyl dihydro phosphat; ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-(2-metoxyphenetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metyl dihydro phosphat; ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(2-metoxyphenetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metyl dihydro phosphat; ((1R,3R)-1-amino-3-((S)-6-(2-metoxyphenetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metyl dihydro phosphat (698); ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-((3-metoxyphenoxy)metyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metyl dihydro phosphat; ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-((3-metoxyphenoxy)metyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metyl dihydro phosphat; ((1R,3R)-1-amino-3-((R)-6-((3-metoxyphenoxy)metyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metyl dihydro phosphat; ((1R,3R)-1-amino-3-((S)-6-((3-metoxyphenoxy)metyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metyl dihydro phosphat; và các muối của chúng.

Sáng chế có thể được thể hiện ở các dạng cụ thể khác mà không vượt quá phạm vi hoặc các dấu hiệu cơ bản của nó. Sáng chế bao gồm tất cả các tổ hợp của các khía cạnh và/hoặc các phương án của sáng chế nêu trong bản mô tả này. Cần phải hiểu rằng phương án bất kỳ và tất cả các phương án của sáng chế có thể được thực hiện cùng với phương án hoặc các phương án khác bất kỳ để mô tả các phương án bổ sung. Cũng cần phải hiểu rằng mỗi yếu tố riêng của các phương án được dự định kết hợp với bất kỳ và tất cả các yếu tố khác từ phương án bất kỳ để mô tả một phương án khác.

Định nghĩa

Các dấu hiệu và các ưu điểm của sáng chế có thể được hiểu dễ dàng hơn bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này khi đọc phần mô tả chi tiết sau.

Cần phải hiểu rằng một số dấu hiệu của sáng chế, để cho rõ, được mô tả trên và dưới đây trong bối cảnh của các phương án riêng, cũng có thể được kết hợp để tạo ra một phương án. Ngược lại, các dấu hiệu khác nhau của sáng chế, để cho ngắn gọn, được mô tả trong bối cảnh của một phương án, cũng có thể được kết hợp để tạo ra tổ hợp con của chúng. Các phương án được xác định trong bản mô tả này dưới dạng phương án làm ví dụ hoặc phương án ưu tiên được dùng để minh họa và không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác trong bản mô tả này, việc đề cập đến dạng số ít cũng có thể bao gồm cả dạng số nhiều. Ví dụ, "a" và "an" trong bản mô tả tiếng Anh có thể chỉ một, hoặc một hoặc nhiều.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, cụm từ "các hợp chất và/hoặc các muối của chúng" chỉ ít nhất một hợp chất, ít nhất một muối của các hợp chất này, hoặc tổ hợp của chúng. Ví dụ, các hợp chất có công thức (I) và/hoặc các muối của chúng bao gồm hợp chất có công thức (I); hai hợp chất có công thức (I); muối của hợp chất có công thức (I); hợp chất có công thức (I) và một hoặc nhiều muối của hợp chất có công thức (I); và hai hoặc nhiều muối của hợp chất có công thức (I).

Trừ khi có chỉ dẫn khác, nguyên tử bất kỳ có hóa trị chưa được đáp ứng được giả định là có nguyên tử hydro đủ để đáp ứng hóa trị.

Các định nghĩa được đưa ra trong bản mô tả này được ưu tiên hơn các định nghĩa được đưa ra trong patent, đơn yêu cầu cấp patent, và/hoặc công bố đơn yêu cầu cấp patent bất kỳ được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Các định nghĩa của các thuật ngữ khác nhau được sử dụng để mô tả sáng chế được liệt kê dưới đây. Các định nghĩa này được áp dụng cho các thuật ngữ khi chúng được sử dụng trong toàn bộ bản mô tả này (trừ khi chúng được giới hạn khác trong các trường hợp cụ thể) một cách riêng rẽ hoặc như một phần của nhóm lớn hơn.

Trong toàn bộ bản mô tả này, các nhóm và các phần tử thể của chúng có thể được chọn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này để tạo ra các gốc và các hợp chất ổn định.

Theo quy ước dùng trong lĩnh vực này,



được sử dụng trong các công thức cấu trúc trong bản mô tả này để mô tả liên kết là điểm gắn của gốc hoặc phần tử thế vào nhân hoặc cấu trúc khung.

Thuật ngữ “alkyl” được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ các nhóm hydrocacbon béo no cả mạch thẳng và nhánh chứa, ví dụ, từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, và từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các nhóm alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl (Me), etyl (Et), propyl (ví dụ, n-propyl và i-propyl), butyl (ví dụ, n-butyl, i-butyl, sec-butyl, và *t*-butyl), và pentyl (ví dụ, n-pentyl, isopentyl, neopentyl), n-hexyl, 2-methylpentyl, 2-ethylbutyl, 3-methylpentyl, và 4-methylpentyl. Khi số xuất hiện ở chỉ số dưới sau ký hiệu “C”, thì chỉ số dưới này xác định cụ thể hơn số lượng nguyên tử cacbon mà một nhóm cụ thể có thể chứa. Ví dụ, “C₁₋₄ alkyl” biểu thị các nhóm alkyl mạch thẳng và nhánh có một đến bốn nguyên tử cacbon.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, “alkylen” chỉ gốc alkyl có hóa trị hai có công thức chung $-(CH_2)_n-$, trong đó n là số lượng đơn vị metylen. Các ví dụ không nhằm mục đích giới hạn bao gồm metylen, dimetylen, trimetylen, tetrametylen, pentametylen, và hexametylen. Ví dụ, “ $(CH_2)_{1-6}$ ” biểu thị các nhóm alkylen mạch thẳng có một đến sáu nguyên tử cacbon. Hơn nữa, ví dụ, “ $(CH_2)_{0-4}$ ” biểu thị sự liên kết và các nhóm alkylen mạch thẳng có một đến bốn nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “xycloalkyl,” được sử dụng trong bản mô tả này, để chỉ nhóm thu được từ phân tử hydrocacbon một vòng hoặc đa vòng không thơm bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro ra khỏi nguyên tử cacbon trên vòng no. Ví dụ điển hình về các nhóm xycloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclopentyl, và xyclohexyl. Khi số xuất hiện ở chỉ số dưới sau ký hiệu “C”, thì chỉ số dưới này xác định cụ thể hơn số lượng nguyên tử cacbon mà nhóm xycloalkyl cụ thể có thể chứa. Ví dụ, “C₃₋₆ xycloalkyl” biểu thị các nhóm xycloalkyl có ba đến sáu nguyên tử cacbon.

Cụm từ “được dùng” được dùng trong bản mô tả này để chỉ các hợp chất, nguyên liệu, chế phẩm, và/hoặc dạng liều mà, trong phạm vi đánh giá y học đúng

đẫn, thích hợp để sử dụng tiếp xúc với mô của người và động vật mà không có độc tính, kích ứng, đáp ứng dị ứng, hoặc vấn đề hoặc biến chứng khác quá mức, tương ứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý.

Các hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), và (V) có thể tạo ra các muối mà cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Trừ khi có chỉ dẫn khác, việc đề cập đến hợp chất theo sáng chế được hiểu là bao gồm việc đề cập đến một hoặc nhiều muối của nó. Thuật ngữ "(các) muối" là muối axit và/hoặc bazơ được tạo ra bằng các axit và các bazơ vô cơ và/hoặc hữu cơ. Ngoài ra, thuật ngữ "(các) muối" có thể bao gồm ion lưỡng tính (muối nội), *ví dụ*, khi hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V) chứa cả nhóm bazơ, như amin hoặc pyridin hoặc vòng imidazol, và nhóm axit, như axit carboxylic. Các muối được dùng (*tức là* tương hợp sinh lý và không độc) là được ưu tiên, *ví dụ*, muối kim loại và muối amin được dùng trong đó cation không góp phần đáng kể vào độc tính hoặc hoạt tính sinh học của muối này. Tuy nhiên, các muối khác có thể hữu ích, *ví dụ*, trong bước tách hoặc tinh chế mà có thể được dùng trong quá trình điều chế, và do đó, được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Các muối của các hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V) có thể được tạo ra, *ví dụ*, bằng cách cho hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V) phản ứng với một lượng axit hoặc bazơ, như một lượng đương lượng, trong môi trường như môi trường trong đó muối này kết tủa hoặc trong môi trường nước tiếp theo đông khô.

Các muối cộng axit làm *ví dụ* bao gồm axetat (như các muối được tạo ra bằng axit axetic hoặc axit trihaloaxetic, *ví dụ*, axit trifloaxetic), adipat, alginat, ascorbat, aspartat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, borat, butyrat, xitrat, camphorat, camphorsulfonat, xyclopentanpropionat, digluconat, dodexylsulfat, etansulfonat, fumarat, glucoheptanoat, glycerophosphat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, hydroclorua (được tạo ra bằng axit clohydric), hydrobromua (được tạo ra bằng hydro bromua), hydroiodua, maleat (được tạo ra bằng axit maleic), 2-hydroxyetansulfonat, lactat, metansulfonat (được tạo ra bằng axit metansulfonic), 2-naphtalensulfonat, nicotinat, nitrat, oxalat, pectinat, persulfat, 3-phenylpropionat, phosphat, picrat, pivalat, propionat, salixylat, succinat, sulfat (như các muối được tạo ra bằng axit sunfuric), sulfonat (như các muối được nêu trong bản mô tả này),

tartrat, thioxyanat, toluensulfonat như tosylat, undecanoat, và các muối tương tự.

Các muối bazơ làm ví dụ bao gồm muối amoni, muối kim loại kiềm như muối natri, lithi, và kali; muối kim loại kiềm thổ như muối canxi và magie; muối bari, kẽm, và nhôm; muối với bazơ hữu cơ (ví dụ, amin hữu cơ) như trialkylamin như trietylamin, procain, dibenzylamin, N-benzyl- β -phenetylamin, 1-ephénamin, N,N'-dibenzyletylen-diamin, dehydroabietylamin, N-etylpipeidin, benzylamin, dixyclohexylamin hoặc các amin và các muối được dùng tương tự với các axit amin như arginin, lysin và các muối tương tự. Các nhóm bazơ chứa nitơ có thể được tạo thành bazơ bậc bốn với các chất như halogenua alkyl thấp (ví dụ, metyl, etyl, propyl, và butyl clorua, bromua và iodua), dialkyl sulfat (ví dụ, dimetyl, dietyl, dibutyl, và diamyl sulfat), halogenua mạch dài (ví dụ, dexyl, lauryl, myristyl và stearyl clorua, bromua và iodua), aralkyl halogenua (ví dụ, benzyl và phenetyl bromua), và các nhóm khác. Các muối được ưu tiên bao gồm các muối monohydroclorua, hydrosulfat, metansulfonat, phosphat hoặc nitrat.

Các hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), và (V) có thể được đề xuất dưới dạng chất rắn vô định hình hoặc chất rắn kết tinh. Việc làm đông khô có thể được dùng để tạo ra các hợp chất dưới dạng rắn.

Cần phải hiểu thêm rằng các solvat (ví dụ, hydrat) của các hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), và (V) cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Thuật ngữ "solvat" có nghĩa là liên kết vật lý giữa hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V) và một hoặc nhiều phân tử dung môi, hoặc hữu cơ hoặc vô cơ. Liên kết vật lý này bao gồm liên kết hydro. Trong các trường hợp nhất định, solvat sẽ có khả năng tách ra, ví dụ, khi một hoặc nhiều phân tử dung môi được kết hợp vào lưới tinh thể của chất rắn kết tinh. "Solvat" bao gồm cả solvat trong pha dung dịch và solvat dễ tách. Các solvat làm ví dụ bao gồm hydrat, etanolat, metanolat, isopropanolat, solvat axetonitril, và solvat etyl axetat. Các phương pháp solvat hóa là đã biết trong lĩnh vực này.

Ngoài ra, các hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), và (V), sau khi điều chế, có thể được tách và tinh chế để thu được hỗn hợp chứa hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), và (V) với lượng lớn hơn hoặc bằng 99% khối lượng ("gần như tinh khiết"), sau đó, hỗn hợp này được sử dụng hoặc được bào chế như đã được

mô tả trong bản mô tả này. Các hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), và (V) "gần như tinh khiết" như vậy cũng được dự định trong bản mô tả này như là một phần của sáng chế.

"Hợp chất ổn định" và "cấu trúc ổn định" có nghĩa là hợp chất đủ mạnh để tồn tại khi phân lập đến mức độ tinh khiết hữu ích từ hỗn hợp phản ứng, và bào chế thành chất trị liệu hiệu quả. Sáng chế được dự định bao gồm các hợp chất ổn định.

"Lượng có hiệu quả điều trị bệnh" được dự định bao gồm một lượng hợp chất theo sáng chế riêng rẽ hoặc một lượng kết hợp của các hợp chất theo sáng chế hoặc một lượng của hợp chất theo sáng chế kết hợp với các hoạt chất khác có hiệu quả để tác động như chất chủ vận $5P_1$, hoặc có hiệu quả để điều trị hoặc phòng các tình trạng bệnh tự miễn và/hoặc viêm, như bệnh đa xơ cứng và bệnh viêm khớp dạng thấp.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, "việc điều trị" hoặc "điều trị" bao hàm điều trị tình trạng bệnh ở động vật có vú, cụ thể là ở người, và bao gồm: (a) ngăn không cho tình trạng bệnh này xuất hiện ở động vật có vú, cụ thể là, khi động vật có vú này bị phơi nhiễm trước tình trạng bệnh nhưng không được chẩn đoán là có bệnh; (b) ức chế tình trạng bệnh này, tức là kìm hãm sự phát triển của nó; và/hoặc (c) làm thuyên giảm tình trạng bệnh này, tức là gây ra sự thoái triển của tình trạng bệnh này.

Các hợp chất theo sáng chế được dự định bao gồm tất cả các chất đồng vị của nguyên tử có mặt trong các hợp chất này. Các chất đồng vị bao gồm các nguyên tử có cùng số hiệu nguyên tử nhưng có số khối khác nhau. Để làm ví dụ chung và không giới hạn phạm vi của sáng chế, các chất đồng vị của hydro bao gồm đơteri (D) và triti (T). Các chất đồng vị của cacbon bao gồm ^{13}C và ^{14}C . Các hợp chất theo sáng chế được đánh dấu đồng vị nói chung có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này hoặc bằng các quy trình tương tự như các quy trình được mô tả trong bản mô tả này, bằng cách sử dụng chất phản ứng được đánh dấu đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không được đánh dấu nếu không sẽ được dùng. Ví dụ, methyl ($-\text{CH}_3$) cũng bao gồm các nhóm methyl được đơteri hóa như $-\text{CD}_3$.

Các hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), và (V) và/hoặc các muối được dùng của chúng có thể được dùng theo cách bất kỳ thích hợp đối với tình trạng bệnh cần điều trị, mà có thể phụ thuộc vào nhu cầu về việc điều trị đặc hiệu vị trí hoặc lượng hợp chất có công thức (I) cần được phân phối.

Cũng nằm trong phạm vi của sáng chế là nhóm dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V) và/hoặc các muối được dùng của chúng; và một hoặc nhiều chất mang và/hoặc chất pha loãng và/hoặc chất hỗ trợ không độc, được dùng (nói chung trong bản mô tả này được gọi là "chất mang") và, nếu muốn, các hoạt chất khác. Các hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), và (V) có thể được dùng qua đường thích hợp bất kỳ, tốt hơn là ở dạng dược phẩm được làm thích hợp đối với đường dùng này, và với liều có hiệu quả đối với việc điều trị được dự định. Các hợp chất và chế phẩm theo sáng chế có thể, ví dụ, được dùng qua đường miệng, màng nhầy, hoặc ngoài đường tiêu hóa bao gồm đường dùng trong mạch, trong tĩnh mạch, trong màng bụng, dưới da, trong cơ, và trong xương ức trong chế phẩm liều đơn vị chứa chất mang, chất hỗ trợ, và chất dẫn được dùng thông thường. Ví dụ, chất mang được dùng có thể là hỗn hợp gồm manitol hoặc lactoza và xenluloza vi tinh thể. Hỗn hợp này có thể chứa các thành phần bổ sung như chất làm trơn chảy, ví dụ, magie stearat và chất gây rã như crospovidon. Hỗn hợp của các chất mang này có thể được nạp vào nang gelatin hoặc được nén thành viên nén. Dược phẩm này có thể được dùng dưới dạng liều dùng qua đường miệng hoặc tiêm truyền chẳng hạn.

Để dùng qua đường miệng, dược phẩm này có thể ở dạng, ví dụ, viên nén, viên nang, viên nang lỏng, hỗn dịch, hoặc lỏng. Tốt hơn là, dược phẩm này được bào chế ở dạng liều đơn vị chứa một lượng hoạt chất cụ thể. Ví dụ, dược phẩm này có thể được bào chế dưới dạng viên nén hoặc viên nang chứa một lượng hoạt chất nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1000 mg, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,25 đến 250 mg, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 100 mg. Liều hằng ngày thích hợp đối với người hoặc động vật có vú khác có thể thay đổi một cách rộng rãi tùy thuộc vào tình trạng của bệnh nhân và các yếu tố khác, nhưng có thể được xác định bằng các phương pháp thường quy.

Dược phẩm bất kỳ được dự định trong bản mô tả này có thể, ví dụ, được

phân phối qua đường miệng thông qua dạng bào chế bất kỳ chấp nhận được và là thích hợp để dùng qua đường miệng. Các dạng bào chế dùng qua đường miệng làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, viên nén, viên ngậm det, kẹo ngậm, hỗn dịch dạng nước và dạng dầu, bột hoặc hạt dễ phân tán, nhũ tương, viên nang cứng và mềm, viên nang lỏng, xirô, và cốm ngọt. Dược phẩm được dự định để dùng qua đường miệng có thể được bào chế theo phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực sản xuất dược phẩm để dùng qua đường miệng. Để thu được các dược phẩm dễ dùng, dược phẩm theo sáng chế có thể chứa ít nhất một chất được chọn từ chất làm ngọt, chất tạo hương, chất màu, chất làm dịu, chất chống oxy hóa, và chất bảo quản.

Viên nén có thể, ví dụ, được bào chế bằng cách trộn ít nhất một hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V) và/hoặc ít nhất một muối được dụng của nó với ít nhất một tá dược được dụng, không độc thích hợp để sản xuất viên nén. Các tá dược làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, các chất pha loãng trợ, ví dụ, canxi cacbonat, natri cacbonat, lactoza, canxi phosphat, và natri phosphat; chất tạo hạt và gây rã, ví dụ, xenluloza vi tinh thể, natri crosscarmelloza, tinh bột ngô, và axit alginic; chất kết dính, ví dụ, tinh bột, gelatin, polyvinyl-pyrrolidon, và acaxia; và chất làm trơn chảy, ví dụ, magie stearat, axit stearic, và talc. Ngoài ra, viên nén có thể không được bao, hoặc được bao bằng các kỹ thuật đã biết để che giấu vị khó chịu của dược chất có vị không ưa thích, hoặc làm chậm sự tan rã và hấp thu của hoạt chất trong đường tiêu hóa nhờ đó duy trì tác dụng của hoạt chất trong một khoảng thời gian dài hơn. Các chất che giấu vị dễ tan trong nước làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hydroxypropyl-metylxenluloza và hydroxypropyl-xenluloza. Các chất làm chậm thời gian dùng làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etyl xenluloza và xenluloza axetat butyrat.

Viên nang gelatin cứng có thể, ví dụ, được bào chế bằng cách trộn ít nhất một hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V) và/hoặc ít nhất một muối của nó với ít nhất một chất pha loãng dạng rắn trợ, ví dụ, canxi cacbonat; canxi phosphat; và kaolin.

Viên nang gelatin mềm có thể, ví dụ, được bào chế bằng cách trộn ít nhất

một hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V) và/hoặc ít nhất một muối được dụng của nó với ít nhất một chất mang tan trong nước, ví dụ, polyetylen glycol; và ít nhất một môi trường dầu, ví dụ, dầu lạc, parafin lỏng, và dầu oliu.

Hỗn dịch dạng nước có thể được bào chế, ví dụ, bằng cách trộn ít nhất một hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V) và/hoặc ít nhất một muối được dụng của nó với ít nhất một tá dược thích hợp để sản xuất hỗn dịch dạng nước. Các tá dược làm ví dụ thích hợp để sản xuất hỗn dịch dạng nước bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, chất tạo hỗn dịch, ví dụ như, natri carboxymetylxenluloza, metyloxenluloza, hydroxypropylmetyl-xenluloza, natri alginat, axit alginic, polyvinyl-pyrrolidon, gôm tragacanth, và gôm acacia; chất phân tán hoặc gây thấm, ví dụ, phosphatit có trong tự nhiên, ví dụ, lexitin; các sản phẩm ngưng tụ của alkylen oxit với các axit béo, ví dụ, polyoxyetylen stearat; các sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với rượu béo mạch dài, ví dụ, heptadecaetylen-oxycetanol; các sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với este một phần có nguồn gốc từ axit béo và hexitol, ví dụ, polyoxyetylen sorbitol monooleat; và các sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với este một phần có nguồn gốc từ axit béo và hexitol anhydrit, ví dụ, polyetylen sorbitan monooleat. Hỗn dịch dạng nước cũng có thể chứa ít nhất một chất bảo quản, ví dụ, etyl và n-propyl p-hydroxybenzoat; ít nhất một chất màu; ít nhất một chất tạo hương; và/hoặc ít nhất một chất làm ngọt, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, sucroza, sacarin, và aspartam.

Hỗn dịch dạng dầu có thể, ví dụ, được bào chế bằng cách tạo hỗn dịch ít nhất một hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V) và/hoặc ít nhất một muối được dụng của nó trong dầu thực vật, ví dụ, dầu lạc; dầu oliu; dầu vừng; và dầu dừa; hoặc trong dầu khoáng, ví dụ, parafin lỏng. Hỗn dịch dạng dầu cũng có thể chứa ít nhất một chất làm đặc, ví dụ, sáp ong; parafin rắn; và rượu xetylic. Để thu được hỗn dịch dạng dầu dễ dùng, ít nhất một chất làm ngọt đã nêu trên, và/hoặc ít nhất một chất tạo hương có thể được bổ sung vào hỗn dịch dạng dầu này. Hỗn dịch dạng dầu có thể còn chứa ít nhất một chất bảo quản, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, chất chống oxy hóa như hydroxylanisol được butyl hóa, và alpha-tocopherol.

Bột và hạt dễ phân tán có thể, ví dụ, được bào chế bằng cách trộn ít nhất

một hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V) và/hoặc ít nhất một muối được dụng của nó với ít nhất một chất phân tán và/hoặc gây thấm; ít nhất một chất tạo hỗn dịch; và/hoặc ít nhất một chất bảo quản. Các chất phân tán, chất thấm ướt, và chất tạo hỗn dịch thích hợp là đã được nêu trên đây. Các chất bảo quản làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất chống oxy hóa, ví dụ, axit ascorbic. Ngoài ra, bột và hạt dễ phân tán cũng có thể chứa ít nhất một tá được, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, chất làm ngọt; chất tạo hương; và chất màu.

Nhũ tương chứa ít nhất một hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V) và/hoặc ít nhất một muối được dụng của nó có thể, ví dụ, được bào chế dưới dạng nhũ tương dầu trong nước. Pha dầu của nhũ tương này chứa hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V) có thể được cấu thành từ các thành phần đã biết theo cách đã biết. Pha dầu có thể được tạo ra bởi, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, dầu thực vật, ví dụ, dầu oliu và dầu lạc; dầu khoáng, ví dụ, parafin lỏng; và hỗn hợp của chúng. Trong khi pha này có thể chỉ chứa chất nhũ hóa, nó có thể chứa hỗn hợp gồm ít nhất một chất nhũ hóa và chất béo hoặc dầu hoặc cả chất béo và dầu. Các chất nhũ hóa thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, các phosphatit có trong tự nhiên, ví dụ, lexitin đậu nành; este hoặc este một phần có nguồn gốc từ axit béo và hexitol anhydrit, ví dụ, sorbitan monooleat; và các sản phẩm ngưng tụ của este một phần với etylen oxit, ví dụ, polyoxyetylen sorbitan monooleat. Tốt hơn là, chất nhũ hóa ưa nước được bao gồm cùng với chất nhũ hóa ưa chất béo có vai trò như chất làm ổn định. Cũng được ưu tiên bao gồm cả dầu và chất béo. Cùng nhau, (các) chất nhũ hòa cùng hoặc không cùng (các) chất làm ổn định cấu thành nên thành phần được gọi là sáp nhũ hóa, và sáp này cùng với dầu và chất béo cấu thành nên thành phần được gọi là chất nền thuốc mỡ nhũ hóa, chất nền này tạo ra pha phân tán dạng dầu của các chế phẩm dạng kem. Nhũ tương cũng có thể chứa chất làm ngọt, chất tạo hương, chất bảo quản, và/hoặc chất chống oxy hóa. Các chất nhũ hóa và các chất làm ổn định nhũ tương thích hợp để sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế bao gồm Tween 60, Span 80, rượu xetostearyl, rượu myristyl, glyxeryl monostearat, natri lauryl sulfat, glyxeryl distearat riêng rẽ hoặc kết hợp với sáp, hoặc các chất khác đã biết trong lĩnh vực này.

Các hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V) và/hoặc ít nhất một muối được dụng của nó có thể, ví dụ, còn được phân phối trong tĩnh mạch, dưới da, và/hoặc trong cơ thông qua dạng để tiêm được dụng và thích hợp bất kỳ. Các dạng để tiêm làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, dung dịch dạng nước vô trùng chứa chất dẫn và dung môi được dụng như nước, dung dịch Ringer, và dung dịch natri clorua đẳng trương; vi nhũ tương dầu trong nước vô trùng; và hỗn dịch dạng nước hoặc dạng dầu.

Các chế phẩm để dùng ngoài đường tiêu hóa có thể ở dạng dung dịch hoặc hỗn dịch tiêm vô trùng đẳng trương dạng nước hoặc không phải nước. Các dung dịch và hỗn dịch này có thể được bào chế từ bột hoặc hạt vô trùng bằng cách sử dụng một hoặc nhiều chất mang hoặc chất pha loãng đã nêu để dùng trong các chế phẩm dùng qua đường miệng hoặc bằng cách sử dụng các chất phân tán hoặc gây thấm và các chất tạo hỗn dịch thích hợp khác. Các hợp chất này có thể được hòa tan trong nước, polyetylen glycol, propylen glycol, etanol, dầu ngô, dầu hạt bông, dầu lạc, dầu vừng, rượu benzylic, natri clorua, gôm, tragacanth và/hoặc các dung dịch đệm khác nhau. Các chất bổ trợ khác và các chế độ dùng là đã biết rõ và phổ biến trong lĩnh vực dược phẩm. Hoạt chất này cũng có thể được dùng bằng cách tiêm dưới dạng chế phẩm với chất mang thích hợp bao gồm nước muối, dextroza, hoặc nước, hoặc với xyclodextrin (tức là Captisol), hòa tan đồng dung môi (tức là propylen glycol) hoặc hòa tan mixen (tức là Tween 80).

Chế phẩm vô trùng để tiêm cũng có thể là dung dịch hoặc huyền phù vô trùng để tiêm trong chất pha loãng hoặc dung môi không độc dùng được ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, dung dịch trong 1,3-butandiol. Các chất dẫn và dung môi được chấp nhận có thể được dùng bao gồm nước, dung dịch Ringer và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, các dầu không bay hơi vô trùng thường được sử dụng làm dung môi hoặc môi trường tạo hỗn dịch. Nhằm mục đích này, dầu không bay hơi ngọt dịu bất kỳ có thể được sử dụng, bao gồm các mono- hoặc diglyxerit tổng hợp. Ngoài ra, các axit béo như axit oleic có thể được sử dụng trong các chế phẩm để tiêm.

Vi nhũ tương dầu trong nước vô trùng để tiêm có thể, ví dụ, được bào chế bằng cách 1) hòa tan ít nhất một hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc

(V) trong pha dầu, ví dụ, hỗn hợp gồm dầu đậu nành và lexitin; 2) kết hợp pha dầu chứa hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V) với hỗn hợp nước và glyxerol; và 3) xử lý kết hợp này để tạo ra vi nhũ tương.

Hỗn dịch vô trùng dạng nước hoặc dạng dầu có thể được bào chế theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, dung dịch hoặc hỗn dịch vô trùng dạng nước có thể được bào chế với chất pha loãng hoặc dung môi không độc dùng được ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, 1,3-butan diol; và hỗn dịch vô trùng dạng dầu có thể được bào chế với dung môi hoặc môi trường tạo hỗn dịch vô trùng không độc chấp nhận được, ví dụ, các dầu không bay hơi vô trùng, ví dụ, mono- hoặc diglyxerit tổng hợp; và các axit béo, ví dụ, axit oleic.

Chất mang, chất hỗ trợ, và chất dẫn được dùng có thể được sử dụng trong dược phẩm theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất trao đổi ion, nhôm oxit, nhôm stearat, lexitin, các hệ phân phối thuốc tự nhũ hóa (self-emulsifying drug delivery system - SEDDS) như d-alpha-tocopherol polyetylglycol 1000 succinat, chất diện hoạt được sử dụng trong các dược phẩm dạng liều như Tweens, dầu thầu dầu được polyetoxy hóa như chất diện hoạt CREMOPHOR® (BASF), hoặc chất nền phân phối bằng polyme tương tự khác, protein huyết thanh, như albumin huyết thanh người, chất đệm như phosphat, glyxin, axit sorbic, kali sorbat, hỗn hợp glyxerit một phần chứa các axit béo thực vật bão hòa, nước, muối hoặc chất điện phân, như protamin sulfat, dinatri hydro phosphat, kali hydro phosphat, natri clorua, muối kẽm, silic oxit keo, magie trisilicat, polyvinyl pyrrolidon, các chất trên cơ sở xenluloza, polyetylen glycol, natri carboxymetylxenluloza, polyacrylat, sáp, polyme khối polyetylen-polyoxypropylen, polyetylen glycol và chất béo lỏng cừu. Các cyclodextrin như alpha-, beta-, và gama-cyclodextrin, hoặc các dẫn xuất được biến đổi hóa học như hydroxyalkylcyclodextrin, bao gồm 2- và 3-hydroxypropyl-cyclodextrin, hoặc các dẫn xuất được hòa tan khác cũng có thể được sử dụng thuận lợi để làm tăng sự phân phối của các hợp chất có các công thức được nêu trong bản mô tả này.

Các hợp chất có hoạt tính dược học theo sáng chế có thể được xử lý theo các phương pháp dược học thông thường để tạo ra dược chất để dùng cho các bệnh nhân, bao gồm người và động vật có vú khác. Dược phẩm này có thể được

đưa vào các quá trình dược học thông thường như tiết trùng và/hoặc có thể chứa các chất bổ trợ thông thường, như chất bảo quản, chất làm ổn định, chất thấm ướt, chất nhũ hóa, chất đệm v.v.. Viên nén và viên tròn có thể được bào chế bổ sung bằng lớp bao tan trong ruột. Các chế phẩm như vậy cũng có thể bao gồm các chất bổ trợ, như chất thấm ướt, làm ngọt, tạo hương, và chất tạo mùi.

Các lượng hợp chất được dùng và chế độ liều để điều trị tình trạng bệnh bằng các hợp chất và/hoặc chế phẩm theo sáng chế phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm tuổi, cân nặng, giới tính, tình trạng bệnh của đối tượng, loại bệnh, mức độ nghiêm trọng của bệnh, đường và tần suất dùng, và hợp chất cụ thể được dùng. Do đó, chế độ liều có thể thay đổi rộng, nhưng có thể được xác định thường quy bằng các phương pháp chuẩn. Liều hằng ngày nằm trong khoảng từ 0,001 đến 100 mg/kg thể trọng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0025 đến 50 mg/kg thể trọng và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,005 đến 10 mg/kg thể trọng, có thể thích hợp. Liều hằng ngày có thể được dùng theo một đến bốn liều mỗi ngày. Các phác đồ dùng liều khác bao gồm một liều mỗi tuần và một liều mỗi chu kỳ hai ngày.

Nhằm các mục đích trị liệu, các hoạt chất theo sáng chế thường được kết hợp với một hoặc nhiều chất bổ trợ thích hợp đối với đường dùng được chỉ định. Nếu được dùng qua đường miệng, các hợp chất có thể được trộn với lactoza, sucroza, tinh bột, xenluloza este của axit alkanoic, xenluloza alkyl este, talc, axit stearic, magie stearat, magie oxit, các muối natri và canxi của axit phosphoric và sulfuric, gelatin, gôm acaxia, natri alginat, polyvinylpyrrolidon, và/hoặc rượu polyvinyllic, và sau đó, được dập thành viên nén hoặc được kết nang để dùng thuận tiện. Các viên nang hoặc viên nén như vậy có thể chứa thành phần giải phóng có kiểm soát do có thể được tạo ra dưới dạng phân tán hoạt chất trong hydroxypropylmetyl xenluloza.

Dược phẩm theo sáng chế chứa ít nhất một hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V) và/hoặc ít nhất một muối dược dụng của nó và tùy ý chất bổ sung được chọn từ chất mang, chất bổ trợ, và chất dẫn dược dụng bất kỳ. Các chế phẩm khác theo sáng chế chứa hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V) được mô tả trong bản mô tả này, và chất mang, chất bổ trợ, hoặc chất dẫn dược dụng.

Tính hữu ích

Hệ miễn dịch của người đã được tiến hóa để bảo vệ cơ thể khỏi các vi sinh vật, virus, và ký sinh trùng mà có thể gây ra sự nhiễm trùng, nhiễm bệnh hoặc sự chết. Cơ chế điều hòa phức tạp bảo đảm rằng các thành phần tế bào khác nhau của hệ miễn dịch hướng đích các chất hoặc sinh vật ngoại lai, đồng thời không gây ra tổn thương vĩnh viễn hoặc đáng kể cho đối tượng. Trong khi các biến cố khơi mào chưa được biết rõ ở thời điểm này, trong các tình trạng bệnh tự miễn, hệ miễn dịch hướng đáp ứng viêm của nó đến các cơ quan đích của đối tượng bị nhiễm. Các bệnh tự miễn khác nhau thường được đặc trưng bởi cơ quan hoặc mô chiếm ưu thế hoặc cơ quan hoặc mô đích ban đầu bị ảnh hưởng; như khớp trong trường hợp bệnh viêm khớp dạng thấp, tuyến giáp trong trường hợp bệnh viêm tuyến giáp Hashimoto, hệ thần kinh trung ương trong trường hợp bệnh đa xơ cứng, tuyến tụy trong trường hợp bệnh đái tháo đường typ I, và ruột trong trường hợp bệnh viêm ruột. Do đó, đã quan sát thấy rằng các chất trị liệu mà tác động lên hệ miễn dịch hoặc các loại tế bào nhất định của hệ miễn dịch (như tế bào limphô B, và tế bào limphô T, tế bào T) có thể có ích trong nhiều hơn một bệnh tự miễn.

Đã được thừa nhận trong lĩnh vực này, kể cả trong các tài liệu chuyên ngành được viện dẫn trong bản mô tả này, rằng các thụ thể S1P là đích tốt đối với nhiều ứng dụng trị liệu, kể cả các bệnh tự miễn. Các thụ thể S1P là đích được chất tốt, do các thụ thể này của đối tượng là đặc hiệu với cả mô và đáp ứng. Tính đặc hiệu mô của các thụ thể S1P là quan trọng, do sự phát triển của chất chủ vận hoặc chất đối kháng chọn lọc đối với một thụ thể khoanh vùng đáp ứng tế bào với các mô chứa thụ thể đó, hạn chế các tác dụng phụ không mong muốn. Tính đặc hiệu đáp ứng của các thụ thể S1P cũng quan trọng do nó cho phép phát triển các chất chủ vận hoặc chất đối kháng mà khơi mào hoặc ức chế các đáp ứng tế bào nhất định mà không ảnh hưởng đến các quá trình khác. Do đó, các hợp chất mà tác động lên một số thành viên của họ thụ thể S1P trong khi có ít hoặc không có hoạt tính lên các thành viên khác trong họ là có thể mong muốn và được kỳ vọng để tạo ra tác dụng điều trị bệnh có profin tác dụng phụ được cải thiện (*tức là giảm hoặc mất các tác dụng phụ không mong muốn*).

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “chất chủ vận” khi đề cập đến S1P₁ chỉ hoạt chất mà gây ra tác dụng được lý như giảm tính di động của tế bào T, giảm lưu thông tế bào T, hoặc giảm sự di chuyển của tế bào T ra khỏi các mô bạch huyết. (Rosen et al., *Trends in Immunology*, 28:102 (2007)).

Nhờ hoạt tính S1P₁ làm chất chủ vận của chúng, các hợp chất theo sáng chế là các chất điều hòa miễn dịch hữu ích để điều trị hoặc phòng bệnh tự miễn hoặc bệnh viêm mạn tính. Các hợp chất theo sáng chế là hữu ích để ức chế hệ miễn dịch trong các trường hợp trong đó sự ức chế miễn dịch là hợp lý, như trong sự thải loại tủy xương, cơ quan hoặc mảnh ghép, bệnh tự miễn và bệnh viêm mạn tính, bao gồm bệnh luput ban đỏ hệ thống, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh đái tháo đường typ I, bệnh viêm ruột, bệnh xơ gan mật, bệnh viêm màng mạch nhỏ, bệnh đa xơ cứng, bệnh Crohn, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh pemphigut, bệnh sarcoit, bệnh vẩy nến, bệnh viêm cơ tự miễn, bệnh u hạt Wegener, bệnh vẩy cá, bệnh mắt Graves, và bệnh hen.

Cụ thể hơn, các hợp chất theo sáng chế là hữu ích để điều trị hoặc phòng bệnh hoặc rối loạn được chọn từ nhóm bao gồm: cấy ghép cơ quan hoặc mô, bệnh vật chủ chống lại mảnh ghép do việc cấy ghép, hội chứng tự miễn bao gồm bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp tự phát thiếu niên, bệnh luput ban đỏ toàn thân, bệnh luput ban đỏ trên da (bệnh luput ban đỏ dạng đĩa, bệnh luput ban đỏ bán cấp) và bệnh viêm thận luput, bệnh viêm tuyến giáp Hashimoto, bệnh đa xơ cứng, chứng nhược cơ năng, bệnh đái tháo đường typ I, bệnh viêm màng mạch nhỏ, bệnh viêm màng mạch nhỏ sau, bệnh viêm não tủy dị ứng, bệnh viêm thận tiểu cầu, các bệnh tự miễn sau nhiễm trùng bao gồm sốt thấp khớp và bệnh viêm thận tiểu cầu sau nhiễm trùng, bệnh viêm da và bệnh da tăng sinh, bệnh vẩy nến, bệnh viêm khớp vẩy nến, bệnh viêm da dị ứng cơ địa, bệnh viêm da tiếp xúc, bệnh viêm da eczema, bệnh viêm da tăng tiết bã nhờn, lichen phẳng, bệnh pemphigut, bệnh pemphigut, bệnh pemphigut, chứng bong biểu bì bệnh pemphigut, bệnh mào đay, chứng phù mạch, bệnh viêm mạch máu bao gồm bệnh viêm mạch máu liên quan đến ANCA, bệnh viêm động mạch tế bào khổng lồ, bệnh viêm động mạch Takayasu, bệnh viêm nhiều mạch máu nhỏ, bệnh viêm mạch máu hệ thần kinh trung ương, hội chứng Churg-Strauss, và bệnh viêm mạch máu do thấp khớp, ban đỏ, chứng

tăng bạch cầu ưa eosin da, bệnh mụn trứng cá, bệnh rụng tóc từng vùng, bệnh viêm giác-kết mạc, bệnh viêm kết mạc mùa xuân, bệnh viêm màng mạch nhỏ kết hợp với bệnh Behcet, bệnh viêm giác mạc, bệnh viêm giác mạc ecpet, giác mạc hình chớp, chứng loạn dưỡng biểu mô giác mạc, sẹo giác mạc, bệnh pemphigut mắt, bệnh loét Mooren, bệnh viêm củng mạc, bệnh mắt Graves, hội chứng Vogt-Koyanagi-Harada, bệnh sarcoit, bệnh dị ứng phấn hoa, bệnh tắc nghẽn đường thở thuận nghịch, bệnh hen phế quản, bệnh hen dị ứng, bệnh hen nội sinh, bệnh hen ngoại sinh, bệnh hen do bụi, bệnh hen mạn tính hoặc lâu năm, bệnh hen bộc phát muộn và chứng tăng đáp ứng của đường thở, bệnh viêm phế quản, bệnh loét dạ dày, tổn thương mạch máu gây ra do bệnh thiếu máu cục bộ và chứng huyết khối, bệnh thiếu máu cục bộ ruột, các bệnh viêm ruột, bệnh viêm ruột non kết hoại tử, tổn thương ruột kết hợp với bỏng do nhiệt, bệnh tiêu chảy mỡ, bệnh viêm trực tràng, bệnh viêm dạ dày ruột ưa eosin, bệnh dưỡng bào, bệnh Crohn, bệnh viêm loét đại tràng, chứng đau nửa đầu, bệnh viêm mũi, bệnh eczema, bệnh viêm thận kẽ, hội chứng Goodpasture, hội chứng tan máu-ure máu, bệnh thận do sỏi thận đường, bệnh viêm nhiều cơ, Hội chứng Guillain-Barre, bệnh Meniere, bệnh viêm đa thần kinh, bệnh viêm nhiều dây thần kinh, bệnh viêm đơn thần kinh, bệnh rễ thần kinh, bệnh cường tuyến giáp trạng, bệnh Basedow, chứng bất sản hồng cầu đơn thuần, bệnh thiếu máu bất sản, bệnh thiếu máu giảm sản, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, bệnh thiếu máu tan hồng cầu tự miễn, chứng mất hạt bạch cầu, bệnh thiếu máu ác tính, bệnh thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ, bệnh không tạo hồng cầu, bệnh loãng xương, bệnh sarcoit, bệnh phổi xơ hóa, bệnh viêm phổi kẽ tự phát, bệnh viêm bì cơ, bệnh bạch biến thông thường, bệnh vảy cá thông thường, chứng mẫn cảm quang dị ứng, u limphô tế bào T trên da, bệnh xơ cứng động mạch, bệnh xơ vữa động mạch, hội chứng viêm động mạch chủ, bệnh viêm đa động mạch hình nút, chứng thoái hóa cơ tim, bệnh cứng bì, bệnh u hạt Wegener, hội chứng Sjögren, chứng phát phì, bệnh viêm mạc ưa eosin, tổn thương lợi, mô nha chu, xương ổ răng, chất xương của răng, bệnh viêm thận tiểu cầu, rụng tóc kiểu nam hoặc rụng tóc tuổi già bằng cách phòng sự nhỏ lông hoặc tạo mọc tóc và/hoặc thúc đẩy sự tạo ra tóc và sự sinh trưởng của tóc, bệnh loạn dưỡng cơ, bệnh mụn da và hội chứng Sezary, bệnh Addison, tổn thương tái tưới máu do

thiếu máu cục bộ của các cơ quan mà xảy ra khi bảo quản, ghép cơ quan hoặc bệnh thiếu máu cục bộ, sốc nội độc tố, bệnh viêm ruột kết màng giả, bệnh viêm ruột kết gây ra do được chất hoặc chiếu xạ, suy thận cấp do thiếu máu cục bộ, bệnh suy thận mạn tính, chứng nhiễm độc gây ra do oxy phổi hoặc được chất, bệnh ung thư phổi, bệnh tràn khí phổi, bệnh đục thủy tinh thể, bệnh nhiễm sắt, bệnh viêm võng mạc sắc tố, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi già, tạo sẹo thủy tinh thể, bệnh bong giác mạc do kiềm, bệnh viêm da ban đỏ đa dạng, bệnh viêm da bong nước IgA thẳng và bệnh viêm da do xi măng, bệnh viêm lợi, bệnh viêm nha chu, hội chứng nhiễm khuẩn, bệnh viêm tụy, các bệnh gây ra do sự ô nhiễm môi trường, chứng lão hóa, sự gây ung thư, sự di căn của caxinom và chứng giảm khí áp, bệnh gây ra do sự giải phóng histamin hoặc leukotrien- C_4 , bệnh Behcet, bệnh viêm gan tự miễn, bệnh xơ gan mật nguyên phát, bệnh viêm đường mật xơ hóa, sự cắt bỏ một phần gan, chứng hoại tử gan cấp tính, chứng hoại tử gây ra do độc tố, bệnh viêm gan virus, sốc, hoặc thiếu oxy mô, bệnh viêm gan virus B, bệnh viêm gan không phải A/không phải B, bệnh xơ gan, bệnh xơ gan do rượu, bệnh suy gan, bệnh suy gan bạo phát, bệnh suy gan khởi phát muộn, tình trạng suy gan “cấp tính-trên nền-suy gan mạn tính”, sự gia tăng tác dụng của hóa trị liệu, bệnh nhiễm cytomegalovirus, bệnh nhiễm HCMV, AIDS, bệnh ung thư, chứng sa sút trí tuệ do tuổi già, chấn thương, chứng đau do nguyên nhân thần kinh, bệnh nhiễm khuẩn mạn tính, chứng giảm tiểu cầu, bệnh thận IgA, bệnh viêm cầu thận tăng sinh gian mạch, bệnh liên quan đến IgG4, bệnh viêm cứng khớp đốt sống, và bệnh viêm đa sụn tái phát. Bệnh viêm khớp tự phát thiếu niên bao gồm bệnh viêm khớp tự phát thiếu niên khởi phát viêm một hay vài khớp, bệnh viêm khớp tự phát thiếu niên khởi phát viêm đa khớp, bệnh viêm khớp tự phát thiếu niên khởi phát toàn thân, bệnh viêm khớp vảy nến thiếu niên, và bệnh viêm khớp tự phát thiếu niên liên quan đến viêm điểm bám tận.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh tự miễn và/hoặc bệnh viêm, bao gồm việc cho động vật có vú cần điều trị dùng ít nhất một hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V) hoặc muối được dụng của nó. Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V) hoặc các muối được dụng của chúng, để sử dụng trong liệu

pháp điều trị bệnh để điều trị bệnh tự miễn và/hoặc bệnh viêm. Theo một phương án khác, sáng chế mô tả việc sử dụng các hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V) hoặc các muối được dụng của chúng, để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng bệnh tự miễn và/hoặc bệnh viêm. Lượng có hiệu quả điều trị bệnh có thể được dùng trong các phương án này. Tốt hơn là, trong các phương án này, bệnh tự miễn và bệnh viêm được chọn từ bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm ruột (bao gồm bệnh Crohn và bệnh viêm loét đại tràng), bệnh vẩy nến, và dưới dạng hoạt chất để phòng sự thải loại của các cơ quan được ghép. Phương pháp theo phương án này bao gồm việc dùng hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V) hoặc muối có hiệu quả điều trị bệnh của nó, với lượng có hiệu quả điều trị bệnh.

Theo một phương án khác, phương pháp điều trị bệnh mạch máu được mô tả bao gồm việc cho động vật có vú cần điều trị dùng ít nhất một hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V) hoặc muối được dụng của nó. Một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V) hoặc các muối được dụng của chúng, để sử dụng trong liệu pháp điều trị bệnh để điều trị bệnh mạch máu. Theo một phương án khác, sáng chế mô tả việc sử dụng các hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V) hoặc các muối được dụng của chúng, để bào chế thuốc dùng để điều trị bệnh mạch máu. Lượng có hiệu quả điều trị bệnh có thể được dùng trong các phương án này. Tốt hơn là, trong các phương án này, bệnh mạch máu được chọn từ bệnh xơ vữa động mạch và tổn thương tái tưới máu do thiếu máu cục bộ.

Theo một phương án khác, phương pháp điều trị bệnh viêm ruột được mô tả bao gồm việc cho động vật có vú cần điều trị dùng ít nhất một hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V) hoặc muối được dụng của nó. Một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V) hoặc các muối được dụng của chúng, để sử dụng trong liệu pháp điều trị bệnh để điều trị bệnh viêm ruột. Theo một phương án khác, sáng chế mô tả việc sử dụng các hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V) hoặc các muối được dụng của chúng, để bào chế thuốc dùng để điều trị bệnh viêm ruột. Lượng có hiệu quả điều trị bệnh có thể được dùng trong các phương án này. Tốt hơn là, trong các

phương án này, bệnh viêm ruột được chọn từ bệnh Crohn, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh viêm ruột kết collagen, bệnh viêm ruột kết limphô, bệnh viêm ruột kết do thiếu máu cục bộ, bệnh viêm ruột kết biến chứng, bệnh Behçet, và bệnh viêm ruột kết không xác định.

Theo một phương án khác, phương pháp điều trị bệnh luput được mô tả bao gồm việc cho động vật có vú cần điều trị dùng ít nhất một hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V) hoặc muối được dụng của nó. Một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V) hoặc các muối được dụng của chúng, để sử dụng trong liệu pháp điều trị bệnh để điều trị bệnh luput. Theo một phương án khác, sáng chế mô tả việc sử dụng các hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V) hoặc các muối được dụng của chúng, để bào chế thuốc dùng để điều trị bệnh luput. Lượng có hiệu quả điều trị bệnh có thể được dùng trong các phương án này. Bệnh luput bao gồm bệnh luput ban đỏ toàn thân, bệnh luput ban đỏ trên da, bệnh luput ban đỏ dạng đĩa, bệnh luput ban đỏ bán cấp và bệnh viêm thận luput.

Theo một phương án khác, phương pháp điều trị bệnh đa xơ cứng được mô tả bao gồm việc cho động vật có vú cần điều trị dùng ít nhất một hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V) hoặc muối được dụng của nó. Một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V) hoặc các muối được dụng của chúng, để sử dụng trong liệu pháp điều trị bệnh để điều trị bệnh đa xơ cứng. Theo một phương án khác, sáng chế mô tả việc sử dụng các hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V) hoặc các muối được dụng của chúng, để bào chế thuốc dùng để điều trị bệnh đa xơ cứng. Lượng có hiệu quả điều trị bệnh có thể được dùng trong các phương án này. Tốt hơn là, trong các phương án này, bệnh đa xơ cứng bao gồm bệnh đa xơ cứng tái đi tái lại, bệnh đa xơ cứng tiến triển nguyên phát, bệnh đa xơ cứng tiến triển thứ phát, và bệnh đa xơ cứng tiến triển tái phát.

Phương pháp điều trị tình trạng bệnh liên quan đến S1P1 có thể bao gồm việc dùng các hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), hoặc (V) riêng rẽ hoặc kết hợp với nhau và/hoặc các chất trị liệu thích hợp khác hữu ích trong việc điều trị các tình trạng bệnh này. Do đó, "lượng có hiệu quả điều trị bệnh" cũng được dự

định bao gồm lượng kết hợp của các hợp chất theo sáng chế có hiệu quả tác động như chất chủ vận ở thụ thể S1P1. Các kết hợp của các hợp chất tốt hơn là kết hợp hiệp đồng. Sự hiệp đồng, như đã được mô tả, ví dụ, trong bài báo: Chou et al., *Adv. Enzyme Regul.*, 22:27-55 (1984), xảy ra khi tác dụng của các hợp chất khi được dùng kết hợp là lớn hơn so với tác dụng cộng hợp của các hợp chất khi được dùng riêng rẽ dưới dạng một chất duy nhất. Nói chung, tác dụng hiệp đồng được thể hiện rõ ràng nhất ở các nồng độ hợp chất dưới tối ưu. Sự hiệp đồng có thể, xét về mặt tính độc tế bào thấp hơn, làm tăng hiệu quả, hoặc một số tác dụng có lợi khác của sự kết hợp này so với các thành phần riêng rẽ.

Các chất trị liệu khác như vậy làm ví dụ bao gồm các corticosteroid hoặc các glucocorticoid như dexametason, methylprednisolon, prednisolon, và prednison; các chất ức chế PDE4 như rolipram, cilomilast, roflumilast, và oglemilast; các dược chất chống viêm ức chế xytokin (cytokine-suppressive anti-inflammatory drug - CSAID) và các chất ức chế p38 kinaza, các imidazo [1,2-A]quinoxalin được thể ở vị trí số 4 như được bộc lộ trong patent Mỹ số 4,200,750; các kháng thể hoặc protein dung hợp hướng đích các phân tử bề mặt tế bào như CD2, CD3, CD4, CD8, CD20 như RITUXAN®, CD25, CD30, CD40, CD69, CD80 (B7.1), CD86 (B7.2), CD90, CTLA, ví dụ, abatacept (ORENCIA®), belatacept, hoặc các phối tử của chúng bao gồm CD154 (GP39, hoặc CD40L); các kháng thể với, protein dung hợp, hoặc các thụ thể hòa tan của các xytokin hoặc yếu tố sinh trưởng của người, ví dụ, TNF như, infliximab (REMICADE®), etanercept (Embril), adalimumab (HUMIRA®), LT, IL-1 như anakinra (KINERET®) (chất đối kháng thụ thể IL-1), IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, như CNTO 328 (kháng thể ghép kháng IL-6), IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-17, IL-21, IL-23 như Ustekinumab (kháng thể đơn dòng của người kháng IL-12/23), và các interferon như interferon beta 1a (AVONEX®, REBIF®), interferon beta 1b (BETASERON®); chất đối kháng thụ thể integrin như TYSABRI®; các chất polyme như glatiramer axetat (COPAXONE®); sulfasalazin, mesalamin, hydroxycloquin, dược chất chống viêm không phải steroid (non-steroidal antiinflammatory drug - NSAID) như salixylat bao gồm aspirin, salsalate, và magie salixylat, và các dược chất không phải salixylat như, ibuprofen, naproxen, meloxicam, celecoxib và rofecoxib; các

chất chống virus như abacavir; các chất chống tăng sinh như methotrexate, mercaptopurin, leflunomide, cyclosporin, mycophenolate, FK506 (tacrolimus, PROGRAF®); các dược chất gây độc tế bào như azathioprin và cyclophosphamid; các chất ức chế sự di chuyển nhân, như deoxyspergualin (DSG); các sản phẩm chứa vàng như auranofin; penicillamin, và rapamycin (sirolimus hoặc RAPAMUNE®) hoặc các dẫn xuất của chúng.

Các chất trị liệu khác nêu trên, khi được dùng kết hợp với hợp chất theo sáng chế, có thể được sử dụng, ví dụ, với các lượng nêu trong Physicians' Desk Reference (PDR) hoặc nếu không được xác định bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này. Trong các phương pháp theo sáng chế, (các) chất trị liệu khác như vậy có thể được dùng trước, đồng thời, hoặc sau khi dùng các hợp chất theo sáng chế.

Phương pháp điều chế

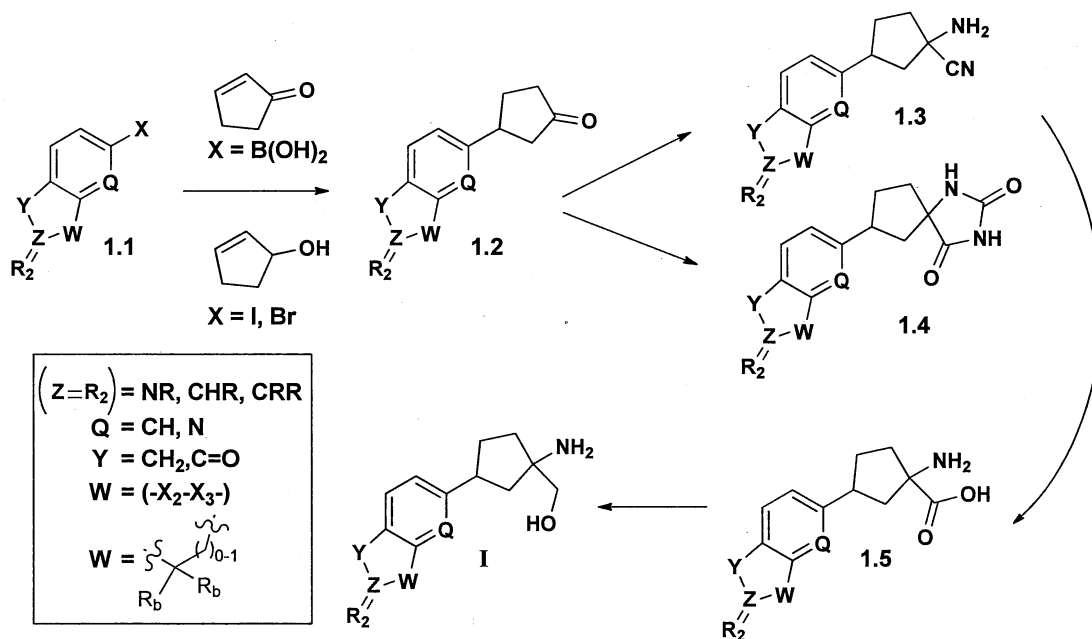
Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo một số cách đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật tổng hợp hữu cơ. Các hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả dưới đây, cùng với các phương pháp tổng hợp đã biết trong lĩnh vực hóa hữu cơ tổng hợp, hoặc các biến đổi trên đó như được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này. Các phương pháp được ưu tiên bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các phương pháp được mô tả dưới đây. Tất cả các tài liệu tham khảo được trích dẫn trong bản mô tả này được hợp nhất toàn bộ bằng cách viện dẫn.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách sử dụng các phản ứng và các kỹ thuật được mô tả trong phần này. Các phản ứng được thực hiện trong các dung môi thích hợp với các chất phản ứng và các nguyên liệu được dùng và thích hợp đối với các biến đổi được thực hiện. Ngoài ra, trong phần mô tả các phương pháp tổng hợp được nêu dưới đây, cần hiểu rằng tất cả các điều kiện phản ứng được đề xuất, bao gồm việc lựa chọn dung môi, môi trường phản ứng, nhiệt độ phản ứng, thời gian thử nghiệm và quy trình thực hiện, được chọn là các điều kiện chuẩn cho phản ứng đó, dễ dàng xác định được bởi người có hiểu biết

trung bình về lĩnh vực này. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực tổng hợp hữu cơ hiểu rằng nhóm chức có mặt trên các phân khác nhau của phân tử phải tương hợp với các chất phản ứng và các phản ứng được đề xuất. Các giới hạn như vậy đối với các phân tử thể tương hợp với các điều kiện phản ứng sẽ là hiển nhiên dễ dàng đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này và sau đó các phương pháp thay thế phải được sử dụng. Điều này đôi khi sẽ yêu cầu quyết định thay đổi thứ tự các bước tổng hợp hoặc chọn một sơ đồ quy trình cụ thể so với một sơ đồ khác để thu được hợp chất mong muốn theo sáng chế. Cũng sẽ nhận ra rằng một xem xét chủ yếu khác trong việc lập kế hoạch con đường tổng hợp bất kỳ trong lĩnh vực này là việc lựa chọn sáng suốt nhóm bảo vệ được sử dụng để bảo vệ các nhóm chức phản ứng có mặt trong các hợp chất được mô tả trong sáng chế này. Tài liệu có căn cứ mô tả nhiều thay đổi cho bác sỹ điều trị đã được huấn luyện là Greene and Wuts (*Protective Groups In Organic Synthesis*, Fourth Edition, Wiley and Sons, 2006).

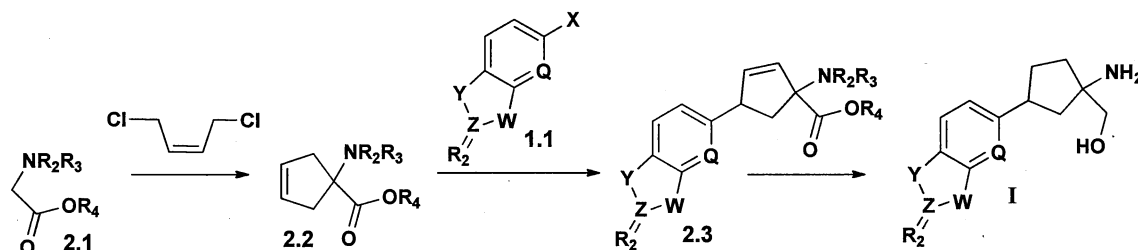
Các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng cách tham khảo các phương pháp được minh họa trong các sơ đồ sau. Như được thể hiện trên đó, sản phẩm cuối là hợp chất có công thức cấu trúc giống như công thức (I). Cần phải hiểu rằng hợp chất bất kỳ có công thức (I) có thể được sản xuất bằng các sơ đồ này bằng cách chọn chất phản ứng thích hợp với thay thế thích hợp. Các dung môi, nhiệt độ, áp suất, và các điều kiện phản ứng khác có thể được chọn dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này. Các nguyên liệu ban đầu là có bán trên thị trường hoặc dễ dàng điều chế được bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này. Các cấu tử của các hợp chất là như được xác định trong phần này hoặc ở đâu đó nữa trong bản mô tả này.

Sơ đồ 1

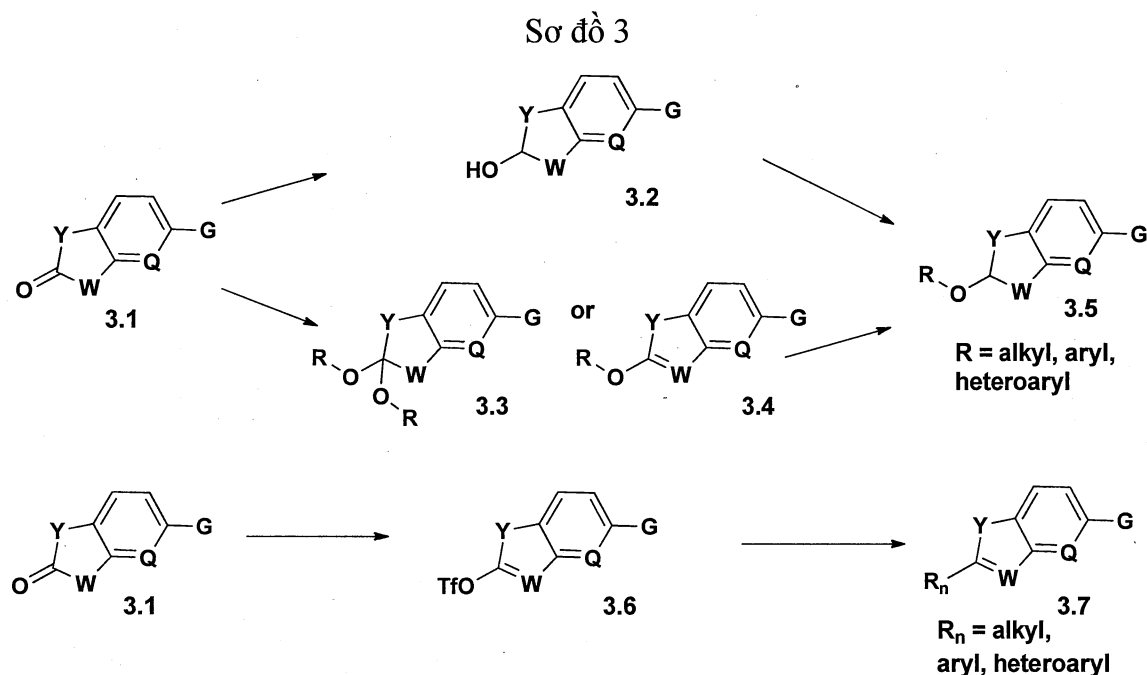


Như được thể hiện trên sơ đồ 1, các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế, bắt đầu từ các hợp chất hai vòng 1.1 trong đó axit aryl hoặc heteroaryl boronic có thể được ghép cặp với xyclopentenon trong phản ứng cộng liên hợp (được xúc tác bằng, ví dụ, các phức hợp rodi hoặc đồng) để thu được xeton 1.2. Sự biến đổi này có thể được thực hiện với sự có mặt của các phối tử không đối xứng (như BINAP) để tạo ra hợp chất giàu chất đồng phân đối ảnh 1.2. Xeton 1.2 cũng có thể được điều chế thông qua việc ghép cặp có xúc tác bằng kim loại chuyển tiếp của các hợp chất aryl hoặc heteroaryl halogen với xyclopenten-2-enol. Xeton 1.2 có thể được chuyển hóa thành amino-nitril 1.3 hoặc hydantoin 1.4, mỗi chất này có thể được thủy phân để tạo ra axit amin 1.5. Việc khử trực tiếp axit 1.5, hoặc ban đầu este hóa rồi khử cacbonyl este, dẫn đến tạo ra các hợp chất có công thức (I).

Sơ đồ 2

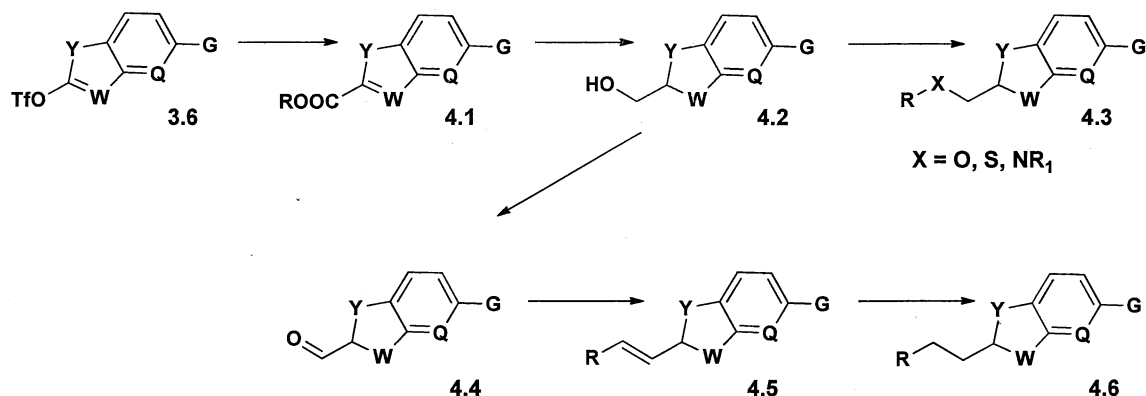


Theo cách khác, hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế từ hợp chất 2.3 thông qua sự khử olefin và cacbonyl. Hợp chất 2.3 có thể được điều chế thông qua việc ghép cặp gián tiếp qua kim loại chuyển tiếp của hợp chất 1.1 và hợp chất 2.2, với hợp chất 2.2 thu được từ việc ghép cặp của hợp chất 2.1 với 1,4-diclobut-2-en trong điều kiện bazơ.



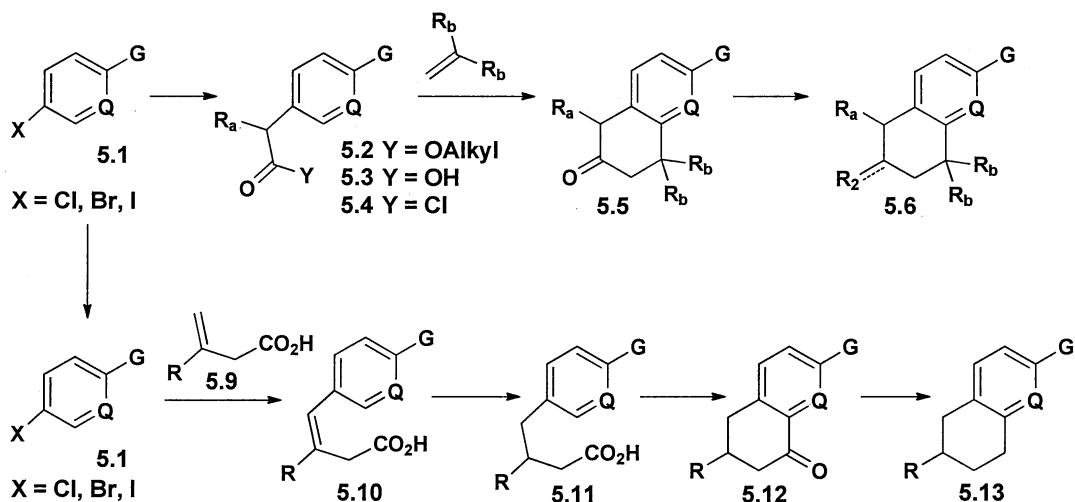
Các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế từ các hợp chất cacbonyl 3.1 như được thể hiện trên sơ đồ 3 bằng cách khử thành rượu 3.2 tiếp theo alkyl hóa để thu được ete 3.5. Theo cách khác, ngưng tụ hợp chất 3.1 với các rượu tạo ra xetal 3.3 hoặc enol ete 3.4, mỗi chất này có thể được cho phản ứng dưới điều kiện khử (như hydro hóa được xúc tác bằng paladi) để thu được ete 3.5. Tiếp theo việc chuyển hóa hợp chất 3.1 thành enol triflat 3.6 là việc ghép cặp gián tiếp qua kim loại để thu được các dẫn xuất alkyl, aryl, hoặc heteroaryl 3.7.

Sơ đồ 4



Enol triflat 3.6 cũng có thể được chuyển hóa thành dẫn xuất cacbonyl este 4.1, dẫn xuất này có thể được khử tiếp thành rượu 4.2. Việc alkyl hóa hợp chất 4.2 có thể tạo ra ete 4.3 trong khi việc chuyển hóa rượu này thành nhóm rời chuyển (ví dụ, halogen hoặc tosylat) tiếp theo chiếm chỗ bằng tác nhân ái nhân có thể thu được hợp chất 4.3 dưới dạng dẫn xuất ete, amin hoặc thioete. Sự oxy hóa hợp chất 4.2 tiếp theo olefin hóa thu được hợp chất 4.5, hợp chất này có thể được khử tiếp thành hợp chất 4.6.

Sơ đồ 5



Điều chế các khung hai vòng hữu ích đối với sáng chế được phác họa trong sơ đồ 5. Việc biến đổi hợp chất 5.1 thành carboxylic este 5.2, việc thủy phân trong điều kiện axit hoặc bazơ để tạo ra axit 5.3, sự chuyển hóa thành clorua axit 5.4, tiếp theo là đóng vòng cation với sự có mặt của hợp chất có đầu tận olefin tạo ra xeton 5.3 mà có thể được biến đổi tiếp như đã được mô tả trên đây trong sơ đồ 3 và 4 thành, ví dụ, các hợp chất 5.6. Hợp chất 5.1 cũng có thể được ghép cặp với

các olefin 5.9 dưới sự xúc tác bằng paladi để thu được hợp chất 5.10, mà có thể được khử alken và sau đó, đóng vòng trong điều kiện axit (như PPA hoặc H_2SO_4) để thu được hợp chất hai vòng 5.12. Việc khử xeton của hợp chất 5.12 tạo ra hợp chất 5.13.

Sáng chế còn được xác định thêm trong phần ví dụ sau. Cần hiểu rằng các ví dụ này được đưa ra chỉ nhằm mục đích minh họa. Từ bản luận trên đây và các ví dụ, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này có thể xác định các dấu hiệu cơ bản của sáng chế, và không vượt quá ý tưởng và phạm vi của sáng chế, có thể thực hiện các thay đổi và các cải biến khác nhau để làm cho sáng chế phù hợp với các mục đích sử dụng và các điều kiện khác nhau. Kết quả là, sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ minh họa được đưa ra dưới đây trong bản mô tả này, mà được xác định bởi các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Các từ viết tắt

Ac	axetyl
AcOH	axit axetic
anhyd.	khan
aq.	dạng nước
$\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$	boran-dimetyl sulfua
$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	bo triflorua dietyl eterat
Bn	benzyl
BOC_2O	di- <i>tert</i> -butyl dicacbonat
Bu	butyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycacbonyl
CV	thể tích cột
DCE	dicloetan
DCM	diclometan
DEA	dietylamin
DIEA	diisopropyletylamin
DMA	N,N-dimetylaxetamit
DMF	dimetylformamit

DMPU	1,3-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon
DMSO	dimetylsulfoxit
EtOAc	etyl axetat
Et	etyl
Et ₃ N	trietyl amin
EtOH	etanol
H hoặc H ₂	hydro
h, hr hoặc hrs	giờ
hex hoặc Hex	hexan
i	iso
IPA	rượu isopropylic
HOAc	axit axetic
HCl	axit clohydric
HPLC	sắc ký lỏng cao áp
<i>i</i> -PrOH	isopropanol
KHMDS	kali bis(trimetylsilyl) amit
LC	sắc ký lỏng
LCMS	sắc ký lỏng khối phổ
LDA	lithi diisopropylamin
LiHMDS	lithi bis(trimetylsilyl) amit
<i>m</i> -CPBA	axit <i>meta</i> -cloperoxybenzoic
M	mol
mM	milimol
Me	metyl
MeCN	axetonitril
MeI	metyl iodua
MeOH	metanol
MHz	megahéc
min.	phút
mins	phút
M ⁺¹	(M+H) ⁺

MS	khối phổ
n hoặc N	bình thường
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimit
nm	nanomet
nM	nanomol
NMO	<i>N</i> -metylmorpholin- <i>N</i> -oxit
NMP	<i>N</i> -metylpyrolidin
Pd/C	paladi trên cacbon
Pd(OAc) ₂	paladi axetat
Pd(PPh ₃) ₄	tetrakis(triphenylphosphin)paladi
Pd ₂ (dba) ₃	tris-(dibenzylidenaxeton)dipaladi
Ph	phenyl
PPA	axit polyphosphoric
PPC	pyrophosphoryl clorua
PPh ₃	triphenylphosphin
Pr	propyl
PSI	pao trên mỗi inơ vuông
Ret Time hoặc Rt	thời gian lưu
sat.	bão hòa
S-BINAP	S)-(-)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl
SFC	sắc ký lỏng siêu tới hạn
<i>t</i> -BuOH	butanol bậc ba
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran

Các điều kiện HPLC phân tích:

Điều kiện A: Cột: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, hạt 1,7- μ m; pha động A: axetonitril:nước tỷ lệ 5:95 với 0,05% TFA; pha động B: axetonitril:nước tỷ lệ 95:5 với 0,05% TFA; nhiệt độ: 50°C; gradien: 0-100% B trong 3 phút, sau đó, 0,75 phút giữ ở 100% B; Tốc độ dòng: 1,11 ml/min.

Điều kiện B: Cột: 1-Waters C18 2,1 x 30 mm 3,5 μ m (4 min.); dung môi A = 10% MeOH, 90% H₂O, 0,1% TFA; dung môi B = 90% MeOH, 10% H₂O, 0,1% TFA.

Điều kiện C: Cột: YMC CombiScreen S5 50 x 4,6 mm (4 min; dung môi A = nước 90%/MeOH 10%/ H₃PO₄, 0,2%; dung môi B = MeOH 90%/nước 10%/ H₃PO₄ 0,2%.

Điều kiện G: Cột: Waters Acquity BEH C18 2,1 x 50 mm 1,7 μ m; gradien tuyến tính gồm 0-100% dung môi B trong 3 min, sau đó, 0,75 min giữ ở 100%B; tốc độ dòng: 1,11 ml/min; dung môi A: axetonitril:nước tỷ lệ 5:95 với 10 mM amoni axetat; dung môi B: axetonitril:nước tỷ lệ 95:5 với 10 mM amoni axetat; nhiệt độ = 50°C; các sản phẩm được phát hiện ở bước sóng 220 nm w/ chế độ ion hóa dương.

Điều kiện H: Cột: Sunfire C18, (150 x 3,0 mm), 3,5 μ m; gradien tuyến tính gồm 10 đến 100% dung môi B trong 25 min, sau đó, 5 min giữ ở 100%B; tốc độ dòng: 1 ml/min; dung dịch đệm: 0,5% TFA, trong nước với độ pH được điều chỉnh đến 2,5 bằng cách sử dụng amonioc loăng; dung môi A: Dung dịch đệm: axetonitril (95:5); dung môi B: Dung dịch đệm: axetonitril (5:95); các sản phẩm được phát hiện ở 220 nm.

Điều kiện I: Cột: Xbridge Phenyl, (150 x 3,0 mm), 3,5 μ m; gradien tuyến tính gồm 10 đến 100% dung môi B trong 25 min, sau đó, 5 min giữ ở 100%B; tốc độ dòng: 1 ml/min; dung dịch đệm: 0,5% TFA, trong nước với độ pH được điều chỉnh đến 2,5 bằng cách sử dụng amonioc loăng; dung môi A: Dung dịch đệm: axetonitril (95:5); dung môi B: Dung dịch đệm: axetonitril (5:95); các sản phẩm được phát hiện ở 220 nm.

Điều kiện J: Cột: Chromolith SpeedROD (4,6 x 50 mm); gradien tuyến tính gồm 0 đến 100% dung môi B trong 4 min, với 1 min giữ ở 100% B; dung môi A: 10% MeOH, 90% H₂O, 0,1% TFA; dung môi B: 90% MeOH, 10% H₂O, 0,1% TFA; tốc độ dòng: 4 ml/min; các sản phẩm được phát hiện ở 220 nm.

Điều kiện K: Cột: YMC ProC18 S5 ODS (50 x 4,6 mm); gradien tuyến tính gồm 0 đến 100% dung môi B trong 4 min, với 1 min giữ ở 100% B

Dung môi A: 10% MeOH-90% H₂O-0,2% H₃PO₄; Dung môi B: 90% MeOH-10% H₂O -0,2% H₃PO₄; tốc độ dòng: 4 ml/min; các sản phẩm được phát hiện ở 220 nm.

Điều kiện L: Cột: Sunfire C18 3,5 μ m, 3,0 x 150 mm; gradient tuyến tính gồm 10 đến 100% dung môi B trong 12 min, với 3 min giữ ở 100% B; dung môi A = 0,05% TFA trong H₂O:MeCN (95:5); dung môi B = 0,05% TFA trong H₂O:MeCN (5:95). Tốc độ dòng: 1 ml/min; các sản phẩm được phát hiện ở 220 nm và 256 nm.

Điều kiện M: Waters Acquity BEH C18 2,1 x 50 mm 1,7 μ m; gradient tuyến tính gồm 0-100% dung môi B trong 1,5 min 100%B; tốc độ dòng: 1 ml/min; dung môi A: axetonitril:nước tỷ lệ 10:90 với 0,1% TFA; dung môi B: axetonitril:nước tỷ lệ 90:10 với 0,1% TFA; nhiệt độ = 40°C; các sản phẩm được phát hiện ở bước sóng 220 nm w/ chế độ ion hóa dương.

Điều kiện Gemini:Cột: Phenomenex Gemini C18, 3 μ m, 4,6x150 mm; Grad. T: 10 min; Tốc độ dòng R.: 1,0 ml/min.; dung môi Grad.: 30-100%B; Bước sóng: 220 nm. (A = 5% MeCN -90% H₂O-0,1% TFA; B = 95% MeCN -5% H₂O-0,1% TFA).

Ví dụ thực hiện sáng chế

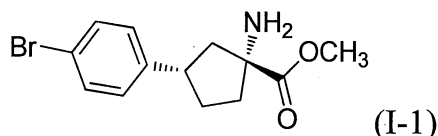
Các ví dụ sau minh họa các phương án cụ thể và được ưu tiên của sáng chế và không giới hạn phạm vi của sáng chế. Các từ viết tắt và các ký hiệu hóa học cũng như các từ viết tắt và các ký hiệu khoa học có nghĩa thông thường và hay được dùng của chúng trừ khi có quy định khác. Các từ viết tắt khác được dùng trong phần ví dụ và ở đâu đó nữa trong bản mô tả này được xác định ở trên. Nói chung, các hợp chất trung gian chung là hữu ích để điều chế nhiều hơn một hợp chất ví dụ và lần lượt được gọi là (ví dụ, hợp chất trung gian 1, hợp chất trung gian 2, v.v. và được viết tắt là Int. 1, Int. 2, v.v.. Các hợp chất của các ví dụ được xác định bằng ví dụ và bước trong đó chúng được điều chế (ví dụ, “1-A” biểu thị ví dụ 1, bước A), hoặc chỉ bằng ví dụ trong đó hợp chất là hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ (ví dụ, “1” biểu thị hợp chất nêu ở đề mục của ví dụ 1). Trong một số trường hợp, các cách điều chế thay thế các hợp chất trung gian hoặc các hợp chất ví dụ được mô tả. Một cách thường xuyên, các nhà hóa học có hiểu biết về lĩnh

vực tổng hợp hóa học có thể đưa ra phương pháp điều chế thay thế mà có thể mong muốn trên cơ sở một hoặc nhiều cân nhắc như thời gian phản ứng ngắn hơn, nguyên liệu ban đầu rẻ hơn, dễ thao tác, tuân theo sự xúc tác, tránh các chất phản ứng gây độc, khả năng tiếp cận dụng cụ đo chuyên dụng, và giảm được số lượng bước tuyến tính, v.v.. Dự định của việc mô tả phương pháp điều chế thay thế là đưa ra thêm cách điều chế các hợp chất ví dụ của sáng chế. Trong một số trường hợp, một số nhóm chức trong các ví dụ và điểm yêu cầu bảo hộ được nêu có thể được thay thế bằng các thay thế đẳng cấu sinh học đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ, thay thế nhóm axit carboxylic bằng tetrazol hoặc gốc phosphat.

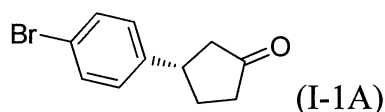
Các thử nghiệm đó chỉ rõ rằng chúng được thực hiện trong lò vi sóng được tiến hành trong lò SmithSynthesizer™ do Personal Chemistry sản xuất hoặc lò vi sóng Discover™ do CEM corporation sản xuất. Các lò vi sóng này tạo ra nhiệt độ mà có thể được chọn nằm trong khoảng 60-250°C. Các lò vi sóng này tự động giám sát áp suất nằm trong khoảng 0-300 PSI (0-2068,43 kPa). Thời gian duy trì phản ứng và các điểm thiết lập nhiệt độ được báo cáo.

Hợp chất trung gian 1

(1R,3S)-metyl 1-amino-3-(4-bromophenyl)xylopentancarboxylat



Hợp chất trung gian 1A: (S)-3-(4-bromophenyl)cyclopentanone

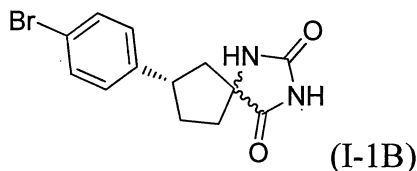


Dung dịch chứa axit 4-bromophenylboronic (20 g, 100 mmol) trong 1,4-dioxan (120 ml) trong bình dung tích 500 ml được thổi khí nitơ trong 5 phút. S-BINAP (0,992 g, 1,593 mmol) và bis(norbornadien)rodi (I) tetrafloroborat (0,559 g, 1,494 mmol) lần lượt được bổ sung vào dung dịch này dưới áp suất nitơ dương. Sau khi khuấy 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, nước (20 ml) được bổ sung vào tiếp theo bổ sung xyclopent-2-enon (8,06 ml, 100 mmol) và Et₃N (13,88 ml, 100 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Chất rắn

màu sẫm thu được được loại bỏ bằng cách lọc và phần dịch lọc được rót vào 250 ml etyl axetat. Dung dịch này được rửa hai lần bằng nước và lớp hữu cơ được cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (chia thành hai mẻ, mỗi mẻ chạy trên 330g cột silic dioxit. 0%-25% etyl axetat trong hexan) để thu được 12,1 gam (S)-3-(4-bromophenyl) xyclopentanon. Độ tinh khiết HPLC >98% và phân tích HPLC không đối xứng cho thấy xấp xỉ 90% ee. Nguyên liệu này được tinh chế thêm bằng SFC không đối xứng trong các điều kiện sau: Dụng cụ: Berger SFC MGIII; Điều kiện điều chế: Cột: ChiralPak AD-H 25 X 5 cm, 5 μ m; nhiệt độ cột 40°C; tốc độ dòng: 200 ml/min; pha động: CO₂/ MeOH= 80/20; bước sóng detector: 225 nm; Điều kiện phân tích: thể tích tiêm 1,0 ml; chế phẩm mẫu: 12,1g trong 210 ml MeOH (nồng độ 60 mg/ml); cột: ChiralPak AD 25 X 0,46 cm, 10 μ m; nhiệt độ cột 40°C; tốc độ dòng: 2,0 min; pha động: CO₂/ MeOH = 70/30; bước sóng detector: 220 nm; thể tích tiêm 5 μ l.

Chất đồng phân đối ảnh mong muốn (chất đồng phân chủ yếu) được tách và gọi tên là “PK2” dựa trên thứ tự rửa giải. Độ tinh khiết chất đồng phân đối ảnh của chất đồng phân tách được được xác định là lớn hơn 99,6% trên SFC/UV %diện tích ở 220 nm. Sau khi cô, thu được 10,5 gam chất đồng phân đối ảnh mong muốn. HPLC thời gian lưu = 8,19 min (điều kiện G); LC/MS M⁺ = 240,08; ¹H NMR ((400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,43-7,51 (2 H, m), 7,10-7,19 (2 H, m), 3,32- 3,46 (1 H, m), 2,67 (1 H, dd, J=18,27, 7,48 Hz), 2,39-2,54 (2 H, m), 2,23-2,39 (2 H, m), 1,97 (1 H, ddd, J=12,98, 11,00, 9,02 Hz).

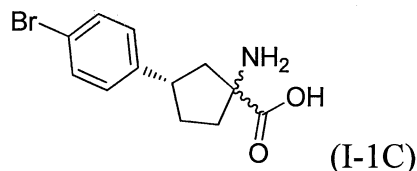
Hợp chất trung gian 1B: (7S)-7-(4-bromophenyl)-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-2,4-dion



Tổng số 9,8g (S)-3-(4-bromophenyl)xyclopentanon được sử dụng, được chia thành hai mẻ, mỗi mẻ chứa 4,9g. Hai mẻ này được xử lý trong các điều kiện giống nhau như được mô tả dưới đây.

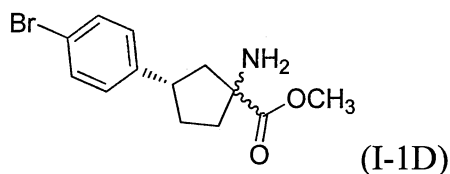
Hỗn hợp chứa (S)-3-(4-bromophenyl)cyclopentanone (4,9 g, 20,49 mmol) và kali xyanua (1,935 g, 29,7 mmol) trong EtOH (40 ml) và nước (20 ml) trong bình thủy tinh chịu áp được bổ sung amoni cacbonat (4,92 g, 51,2 mmol). Bình phản ứng được đậy kín và được đặt trong bể dầu đã được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 24 giờ, dẫn đến tạo ra chất rắn màu trắng. Sau khi làm mát bình phản ứng bằng bể nước đá, bình này được mở ra và 30 ml nước được bổ sung vào, dẫn đến tạo ra chất rắn bổ sung. Chất rắn này được gom lại bằng cách lọc, được rửa hai lần bằng 5 ml nước, sau đó, được làm khô trong chân không cao. Hai mẻ được gộp lại (tổng cộng 13,9g (7S)-7-(4-bromophenyl)-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-2,4-dion) và nguyên liệu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm ở bước tiếp theo. HPLC thời gian lưu = 0,82 min (điều kiện G) LC/MS $M^{+1} = 331,1$. ^1H NMR (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 7,43 (2 H, d, $J=7,7$ Hz), 7,22 (2 H, dd, $J=8,4, 6,2$ Hz), 2,31-2,43 (1 H, m), 2,17 (3 H, d, $J=9,9$ Hz), 1,79-2,06 (3 H, m).

Hợp chất trung gian 1C: Axit (3S)-1-amino-3-(4-bromophenyl)cyclopentancarboxylic



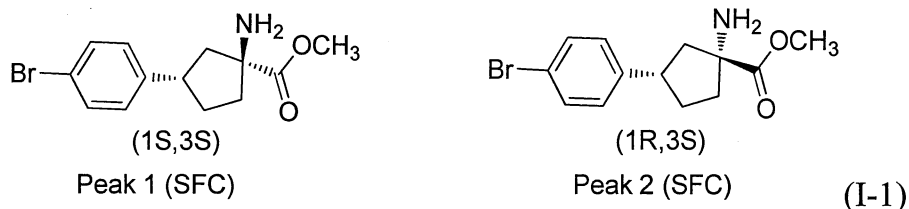
(7S)-7-(4-bromophenyl)-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-2,4-dion (13,9 g, 45,0 mmol) trong 1,4-dioxan (40 ml) trong bình đáy tròn được bổ sung dung dịch nước NaOH (2N, 100 ml, 200 mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ 95°C và được khuấy trong 24 giờ. NaOH bổ sung (25 ml, 50 mmol) được bổ sung vào và gia nhiệt tiếp trong hai ngày nữa. Dung dịch này được làm nguội bằng bể nước đá, được trung hòa bằng dung dịch HCl 5N đến độ pH xấp xỉ 7 dẫn đến tạo ra chất kết tủa màu trắng. Chất rắn này được gom lại bằng cách lọc và làm khô trong chân không cao trong 2 ngày để thu được 14g axit (3S)-1-amino-3-(4-bromophenyl)cyclopentancarboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng. Nguyên liệu này được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. HPLC thời gian lưu = 0,64 min (điều kiện G) LC/MS $M^{+1} = 284,1 / 286,1$.

Hợp chất trung gian 1D: (3S)-metyl 1-amino-3-(4-bromophenyl)xyclopentancarboxylat



Hỗn hợp không đồng nhất gồm axit (3S)-1-amino-3-(4-bromophenyl)xyclopentancarboxylic (14 g, 49,3 mmol) trong MeOH (250 ml) được bổ sung thionyl clorua (36,0 ml, 493 mmol) theo từng giọt trong khoảng thời gian 20 min ở nhiệt độ trong phòng qua phễu bổ sung (tỏa nhiệt). Hỗn hợp phản ứng này được đặt trong bể dầu đã được thiết đặt đến nhiệt độ 70°C trong 4 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không, với cặn được hòa tan trong etyl axetat (200 ml) và được rửa hai lần bằng dung dịch NaOH 1N. Sau đó, lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô để thu được 10,8g (3S)-metyl 1-amino-3-(4-bromophenyl)xyclopentancarboxylat. HPLC thời gian lưu = 0,68 min (điều kiện G); LC/MS M⁺ = 298/300.

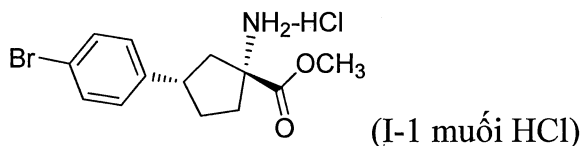
Hợp chất trung gian 1: (1R,3S)-metyl 1-amino-3-(4-bromophenyl)xyclopentancarboxylat



Hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang (I-1D, 9,5g) được tách ra bằng cách SFC không đối xứng. Sự phân định hóa học lập thể tuyệt đối của hợp chất trung gian 1 và chất đồng phân không đối quang của nó đã được mô tả trước đây (Wallace, G. A. et al. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 4886-4889). Chi tiết thử nghiệm: Dụng cụ: Điều chế: Thar SFC350; Phân tích: SFC phân tích Berger; Các điều kiện điều chế: Cột: Lux-Cellulose-4 25 X 3 cm, 5 μm; cột nhiệt độ: 35°C; tốc độ dòng: 200 ml/min; pha động: CO₂/(MeOH với 0,1% DEA) = 87/13; bước sóng detector: 220 nm; thể tích tiêm: 0,6 ml; chuẩn bị mẫu: 9,5 g trong 400 ml MeOH (nồng độ 23,7 mg/ml). Điều kiện phân tích: Cột: Lux-Cellulose-4 25 X 0,46 cm,

5 μ m; nhiệt độ cột 35°C; tốc độ dòng: 3 ml/min; pha động: CO₂/ (MeOH với 0,1% DEA) = 85/15; bước sóng detector: 220 nm; thể tích tiêm: 5 μ l. Hợp chất trung gian 1 là pic 2: 4,06g; thời gian lưu = 6,64 min trong điều kiện SFC phân tích không đối xứng trên đây. Độ tinh khiết quang học: 98,2%; LC/MS M⁺¹ = 298/300; pic 1: 3,96g; thời gian lưu = 5,47 min trong điều kiện SFC phân tích không đối xứng trên đây. Độ tinh khiết quang học: 99,4%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,89 (br. s., 2H), 7,51 (d, *J*=8,1 Hz, 2H), 7,34 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,59 (dd, *J*=13,6, 7,5 Hz, 2H), 2,30-1,94 (m, 5H). Pic 1: 3,96g; thời gian lưu = 5,47 min trong điều kiện SFC phân tích không đối xứng trên đây. Độ tinh khiết quang học: 99,4%.

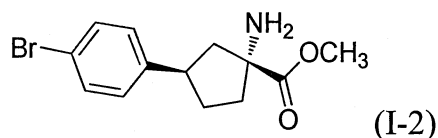
Phương pháp điều chế thay thế: Muối HCl của hợp chất trung gian 1



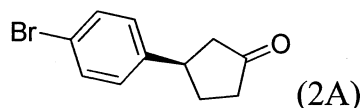
Dung dịch chứa axit (3S)-1-amino-3-(4-bromophenyl)cyclopentancarboxylic (10,2 g, 35,9 mmol) trong MeOH (100 ml) được làm lạnh trong bể nước đá, tiếp theo bổ sung SOCl₂ (15,72 ml, 215 mmol) vào theo từng giọt. Sau khi việc bổ sung hoàn thành, dung dịch này được hồi lưu trong 3hrs, ở thời điểm đó phản ứng được xác định là đã hoàn thành bằng cách EA-HPLC. Dung dịch này được cô để loại bỏ metanol, thu được chất rắn. Chất rắn này được thấm trong 50 ml H₂O 3% trong EtOAc và được khuấy kỹ trong 30 phút. Chất rắn màu trắng tạo được được gom lại bằng cách lọc và chất rắn ướt màu trắng được thấm trong 50 ml H₂O 4% trong 1,2-dimetoxyetan và được gia nhiệt đến nhiệt độ 50°C trong 3 giờ, sau đó, khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất rắn màu trắng thu được được gom lại bằng cách lọc và làm khô để thu được sản phẩm (1R,3S)-metyl 1-amino-3-(4-bromophenyl)cyclopentancarboxylat hydroclorua (3,5 g, 10,35 mmol). HPLC thời gian lưu = 6,6 min (điều kiện H) LC/MS M⁺¹ = 298/300. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,95 (br. s, 3H) 7,50-7,53 (m, 2H), 7,35-7,37 (m, 2H), 3,81 (s, 3H) 3,17-3,28 (m, 1H), 2,57 (dd, *J*=14,7 Hz, 1H), 2,0 – 2,28 (m, 5H).

Hợp chất trung gian 2

(1R,3R)-metyl 1-amino-3-(4-bromophenyl)xyclopentancarboxylat



Hợp chất trung gian 2A: (R)-3-(4-bromophenyl)cyclopentanone

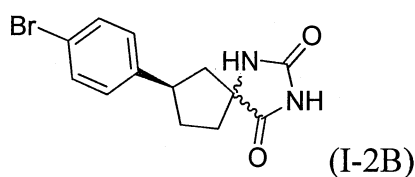


Dung dịch chứa axit 4-bromophenylboronic (20 g, 100 mmol) trong 1,4-dioxan (120 ml) được thổi khí nitơ trong 10 min. (R)-BINAP (0,992 g, 1,593 mmol) và bis(norbornadien)rodi (I) tetraflororat (0,559 g, 1,494 mmol) lần lượt được bổ sung vào, và huyền phù này được siêu âm trong 5 min. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 20 min. Nước (20 ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này trở nên đồng nhất. Sau 10 phút, xyclopent-2-enon (8,06 ml, 100 mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phân tích HPLC và LCMS cho thấy rằng phản ứng đã diễn ra, nhưng có nhiều nguyên liệu ban đầu hơn sản phẩm. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua đệm xelit, và đệm xelit này được rửa bằng etyl axetat (100 ml). Phần dịch lọc được pha loãng bằng etyl axetat bổ sung (150 ml), được rửa bằng nước (2x), được rửa bằng nước muối, và làm khô bằng natri sulfat khan. Hỗn hợp sản phẩm được tinh chế bằng cách sắc ký silicagel nhanh bằng cách sử dụng hỗn hợp gồm etyl axetat và hexan để thu được (R)-3-(4-bromophenyl)cyclopentanone (6,09 g, 25,5 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. Sản phẩm này có độ tinh khiết 98% bằng cách HPLC với thời gian lưu = 2,11 min. (Điều kiện J). LC/MS $M^{+1} = 241$. ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,57-7,39 (m, 2H), 7,22-7,06 (m, 2H), 3,39 (ddd, $J=10,9, 6,8, 4,1$ Hz, 1H), 2,67 (dd, $J=18,2, 7,4$ Hz, 1H), 2,57-2,38 (m, 2H), 2,38-2,21 (m, 2H), 1,99-1,85 (m, 1H).

HPLC không đối xứng cho thấy rằng hợp chất này có độ tinh khiết quang học 90-95%.

Hợp chất (6,03g) được tinh chế thêm bằng cách SFC không đối xứng trong các điều kiện được nêu dưới đây. Chất đồng phân đối ảnh mong muốn được tách và được gọi tên là “PK1” theo thứ tự rửa giải. Độ tinh khiết chất đồng phân đối ảnh của chất đồng phân tách được được xác định là lớn hơn 99,9% trên SFC/UV % diện tích ở 220 nm. Chất đồng phân đối ảnh mong muốn (5,45 g) được thu lại sau khi cô. Chi tiết thử nghiệm: Dụng cụ: Berger SFC MGIII; điều kiện điều chế; cột: ChiralPak AD-H 25 X 3 cm, 5 μ m; nhiệt độ cột: 40°C; tốc độ dòng: 180 ml/min; pha động: CO₂/ MeOH= 87/13; bước sóng detector: 225 nm; thể tích tiêm: 0,5 ml; chuẩn bị mẫu: 6,03g trong 100 ml MeOH (nồng độ 60 mg/ml). Điều kiện phân tích: Cột: ChiralPak AD 25 X 0,46 cm, 10 μ m; nhiệt độ cột: 40°C; tốc độ dòng: 2,0 min; pha động: CO₂/ MeOH = 70/30; bước sóng detector: 220 nm; thể tích tiêm: 5 μ l.

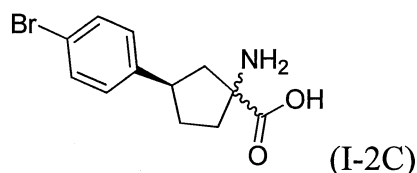
Hợp chất trung gian 2B: (7R)-7-(4-bromophenyl)-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-2,4-dion



Hỗn hợp chứa (R)-3-(4-bromophenyl)cyclopentanone (5,4 g, 22,58 mmol) và kali xyanua (2,132 g, 32,7 mmol) trong EtOH (40 ml) và nước (20 ml) trong bình thủy tinh chịu áp được bổ sung amoni cacbonat (5,42 g, 56,5 mmol). Bình phản ứng này được đậy kín và được đặt trong bể dầu đã được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 20 giờ. Một lượng lớn chất rắn màu trắng, chảy tự do được tạo ra trong dung dịch màu vàng xám. Phân tích bằng cách LCMS cho thấy còn lại nguyên liệu ban đầu, vì vậy phản ứng được tiếp tục trong thêm 24 giờ nữa. Do sự chuyển hóa chưa hoàn toàn, nên nhiệt độ của bể dầu được nâng lên đến 120°C. Chất rắn màu trắng được hòa tan hoàn toàn ở nhiệt độ cao hơn. Sau 3 giờ, dung dịch này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được làm lạnh hơn trong bể nước đá, nước (30 ml) được bổ sung vào và chất rắn màu trắng thu được được gom lại bằng cách lọc, được rửa bằng nước, làm khô trong không khí, sau đó, được đặt trong chân không cao để thu được hợp chất đích (6,9 g,

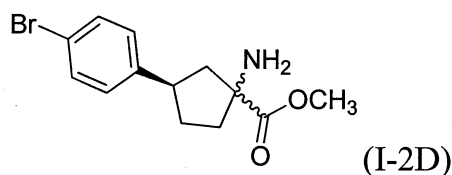
22,32 mmol), hợp chất này được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. HPLC thời gian lưu = 0,81 min (điều kiện G); LC/MS $M^{+1} = 309/311$; $2M^{+H} = 619$.

Hợp chất trung gian 2C: Axit (3R)-1-amino-3-(4-bromophenyl)xyclopentancarboxylic



Dung dịch chứa (7R)-7-(4-bromophenyl)-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-2,4-dion (6,80 g, 22 mmol) trong dioxan (20 ml) và NaOH (2N aq) (120 ml, 240 mmol) được gia nhiệt trong bể dầu được thiết đặt đến nhiệt độ 95°C. Dung dịch trong, màu vàng xám thu được được khuấy qua cuối tuần. Dung dịch này được làm lạnh trong bể nước đá và được trung hòa đến độ pH xấp xỉ 7 bằng dung dịch HCl 6 N dẫn đến tạo ra kết tủa. Các chất rắn được gom lại và để khô trong không khí qua đêm. Chất rắn màu trắng được tạo huyền phù đặc trong etanol nóng (~100 ml) và được gom lại bằng cách lọc và chất rắn này được để khô trong không khí sau đó, được đặt trong chân không cao. (5,8 g, 20,41 mmol). HPLC thời gian lưu = 0,64 min (điều kiện G); LC/MS $M^{+1} = 284/286$. ^1H NMR (500 MHz, metanol- d_4) δ 7,52-7,38 (m, 2H), 7,31-7,17 (m, 2H), 3,55-3,40 (m, 1H), 2,68 (dd, $J=13,3, 6,7$ Hz, 1H từ một chất đồng phân không đối quang), 2,58-2,39 (m, 1H), 2,26-2,15 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,98-1,81 (m, 1H), 1,70 (dd, $J=13,2, 11,8$ Hz, 1H từ một chất đồng phân không đối quang).

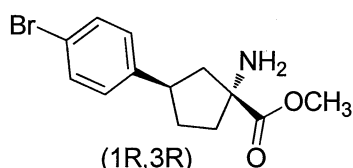
Hợp chất trung gian 2D: (3R)-metyl 1-amino-3-(4-bromophenyl)xyclopentancarboxylat



Trong bình đáy tròn dung tích 500 ml chứa thanh khuấy, axit (3R)-1-amino-3-(4-bromophenyl) xyclopentancarboxylic (5,4 g, 19,00 mmol) được tạo

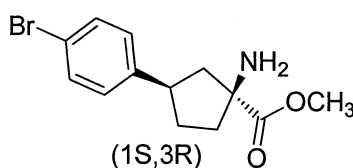
huyền phù trong metanol (100 ml) để thu được huyền phù đặc màu trắng. Phễu nhỏ giọt được nạp thionyl clorua (13,87 ml, 190 mmol) và chất phản ứng này được bổ sung vào theo từng giọt ở tốc độ để giữ hỗn hợp không đạt đến nhiệt độ đối lưu. Sau khi việc bổ sung hoàn thành, dung dịch dạng sữa màu vàng xám được đặt trong bể dầu được thiết đặt đến nhiệt độ 70°C và bộ phận ngưng tụ hồi lưu được làm nguội bằng không khí được gắn vào. Dung dịch này được gia nhiệt trong vài giờ và sau đó, được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được làm bay hơi trong chân không. Cặn được hòa tan trong etyl axetat, được rửa bằng dung dịch NaOH 1N (aq), được rửa bằng nước, sau đó, làm khô bằng MgSO_4 trước khi lọc và cô. Chất rắn màu vàng thu được được tạo huyền phù đặc trong etyl axetat ẩm, kết hợp siêu âm và sau đó, lọc. Chất rắn được để khô trong không khí và được đặt trong chân không và phần dịch lọc được làm bay hơi để thu được chất rắn 1: chất rắn màu trắng, 4,28 g LCMS cho thấy >98% AP. Phần dịch lọc được làm bay hơi để thu được chất rắn màu vàng (1,89 g). chất rắn từ phần dịch lọc được tạo huyền phù đặc trong một lượng tối thiểu etyl axetat nóng, kết hợp siêu âm, sau đó, được làm lạnh (bể nước đá) và lọc lạnh. Chất rắn được để khô trong không khí và được đặt trong chân không để thu được chất rắn 2: 1,44 g chất rắn màu trắng. Chất rắn gộp lại (5,7g).

Hợp chất trung gian 2: (1R,3R)-metyl 1-amino-3-(4-bromophenyl)xyclopentancarboxylat



Peak 1 (SFC)

(I-2)



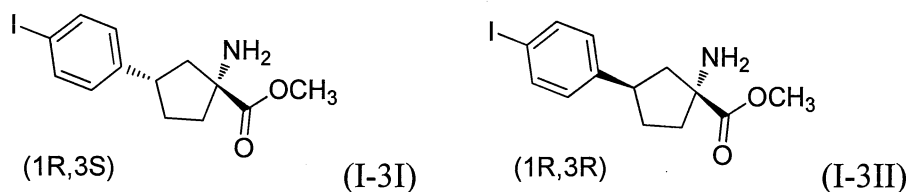
Peak 2 (SFC)

Chất rắn (3R)-metyl 1-amino-3-(4-bromophenyl) xyclopentancarboxylat đã được gộp lại (4 g) được tách ra bằng cách tách các chất đồng phân không đối quang bằng SFC không đối xứng. Sự phân định hóa học lập thể tuyệt đối của hợp chất trung gian 2 và chất đồng phân không đối quang của nó đã được mô tả trước đây (Wallace, G. A. et al. *J. Organic Chem.* 2009, 74, 4886-4889). Chi tiết thử nghiệm: Dụng cụ: Điều chế: Thar SFC350; Phân tích: MDS phân tích Thar. Điều

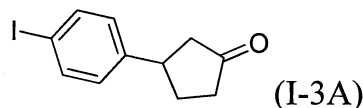
kiện điều chế: Cột: ChiralPak AD-H 25 X 5 cm, 5 μ m; nhiệt độ cột: 35°C; tốc độ dòng: 300 ml/min; pha động: CO₂/ (MeOH với 0,1%DEA) = 82/18; bước sóng detector: 230 nm; thể tích tiêm: 0,4-0,5 ml; chế phẩm mẫu: 4 g trong 120 ml MeOH (nồng độ 33 mg/ml). Điều kiện phân tích: Cột: ChiralPak AD-H 25 X 0,46 cm, 5 μ m; nhiệt độ cột: 35°C; tốc độ dòng: 3 ml/min; pha động: CO₂/ (MeOH với 0,1%DEA) = 80/20; bước sóng detector: 222 nm; thể tích tiêm: 5 μ l. Hợp chất trung gian 2 là pic 1: 1,56 g (độ tinh khiết quang học 99,3% ở 222 nm) thời gian lưu = 7,18 min trên SFC phân tích [không đối xứng]. ¹H NMR (500 MHz, metanol-d₄) δ 7,45-7,39 (m, 2H), 7,23-7,17 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,40-3,48 (m, 1H), 2,40 (ddd, $J=13,0, 8,9, 3,6$ Hz, 1H), 2,28-2,21 (m, 1H), 2,18 (dd, $J=13,0, 11,7$ Hz, 1H), 2,04 (dd, $J=13,0, 7,2$ Hz, 1H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,79-1,70 (m, 1H). Pic 2: 1,8 g (độ tinh khiết quang học 97,2% ở 222 nm). Thời gian lưu = 7,71 min trên SFC phân tích không đối xứng. ¹H NMR (500 MHz, metanol-d₄) δ 7,45-7,38 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,28-3,20 (m, 1H), 2,66-2,57 (m, 1H), 2,25 (ddd, $J=12,8, 11,0, 7,2$ Hz, 1H), 2,10 (dt, $J=12,2, 6,8$ Hz, 1H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,84 (ddd, $J=13,0, 7,8, 2,2$ Hz, 1H), 1,65 (dd, $J=13,3, 11,1$ Hz, 1H).

Các hợp chất trung gian 3-I và 3-II

(1R,3S)-metyl 1-amino-3-(4-iodophenyl)xyclopentancarboxylat hydroclorua (I-3I) và (1R,3R)-metyl 1-amino-3-(4-iodophenyl)xyclopentancarboxylat hydroclorua (I-3II)



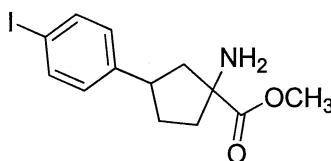
Hợp chất trung gian 3A: 3-(4-iodophenyl)xyclopentanon



Dung dịch chứa xyclopent-2-enon (3,39 g, 0,0407 mol), natri axetat (6,659 g, 0,0813 mol) và axit (4-iodophenyl)boronic (10 g, 0,0407 mol) trong axit axetic (325 ml) được bổ sung paladi (II) axetat (0,9728 g, 0,00406 mol) và antimon (III)

clorua (0,9279 g, 0,00406 mol) dưới môi trường khí nitơ. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 25°C, kết tủa màu đen được lọc đi và phần dịch lọc được pha loãng bằng nước muối và sau đó, được chiết hai lần bằng diclometan. Phần chiết hữu cơ được khuấy bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong 30 phút, sau đó, được rửa bằng nước muối và làm khô bằng natri sulfat. Loại bỏ dung môi thu được dầu màu vàng. Tinh chế tiếp (cột nhanh, dung môi rửa giải clorofom) thu được 6,5 g 3-(4-iodophenyl)xyclopentanon dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước B: Metyl 1-amino-3-(4-iodophenyl)xyclopentancarboxylat



Dung dịch chứa 3-(4-iodophenyl)xyclopentanon (10 g, 0,03496 mol) trong metanol amoniac (7 M, 105 ml) được bổ sung natri xyanua (3,42 g, 0,06993 mmol) và amoni clorua (3,74 g, 0,06993 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 72 giờ. Dung dịch nước natri bicacbonat được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm bay hơi bằng natri sulfat cùng với việc cất trong chân không và hợp chất thô thu được được sử dụng như vậy cho phản ứng tiếp theo. Hỗn hợp thô gồm 1-amino-3-(4-iodophenyl) xyclopentancarbonitril được hòa tan trong dung dịch axit clohydric đặc và được hồi lưu ở nhiệt độ 70°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được chưng cất và sau đó, được đồng chưng cất theo nước. Axeton được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, rồi được khuấy trong 30 phút và chất rắn thu được (7 g) được lọc. Chất rắn này được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo. Chất rắn này được hòa tan trong metanol (140 ml) và thionyl clorua (19,9g, 0,169184 mol) được bổ sung vào dưới khí nitơ, cùng với việc làm lạnh bằng bể nước đá. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 70°C qua đêm. Metanol được loại bỏ bằng cách chưng cất và dung dịch nước natri bicacbonat được bổ sung vào. Dung dịch này được chiết bằng etyl axetat. Dung dịch này được làm khô bằng natri sulfat và cô để thu được sản phẩm (4,5 g) dưới dạng dầu màu nâu.

Bước C: Các hợp chất trung gian 3I và 3II

Metyl 1-amino-3-(4-iodophenyl)xyclopentancarboxylat (khoảng 5 g) được tinh chế bằng SFC không đối xứng trong các điều kiện được nêu dưới đây. Bốn chất đồng phân được tách và được gọi tên là “Pk1”, “Pk2”, và “Pk3” và “Pk4” theo thứ tự rửa giải. Độ tinh khiết chất đồng phân không đối quang của mỗi chất đồng phân đã tách được xác định trên SFC/ UV/%diện tích ở 220 nm và được tóm tắt dưới đây. Metanol được làm bay hơi để thu được bốn chất đồng phân riêng rẽ dưới dạng dầu màu nâu hơi đỏ. Dựa trên dữ liệu NMR proton, các pic 1 và 4 là đồng phân đối ảnh và các pic 2 và 3 là đồng phân đối ảnh. Cấu hình tuyệt đối được thiết lập thông qua sự tương quan với hợp chất trung gian 1A và hợp chất trung gian 1B sau khi chuyển hóa thành các sản phẩm chung. Dụng cụ: Berger SFC MGIII. Điều kiện điều chế: Cột: ChiralPak AD-H 25 X 5 cm, 5 μ m; nhiệt độ cột 35°C; tốc độ dòng: 135 ml/min; pha động: CO₂/(MeOH +0,5%DEA)=65/35; thể tích tiêm 0,7 ml; bước sóng detector 220 nm. Nồng độ mẫu (mg/ml) 30 mg/ml.

Độ tinh khiết chất đồng phân không đối quang (% diện tích) của mỗi chất đồng phân

	Pk1	Pk2	Pk3	Pk4
Độ tinh khiết chất đồng phân không đối quang (% diện tích)	97,5%	96,3%	95,6%	95,6%
Khối lượng	1,178 g	1,372 g	1,312 g	1,216 g

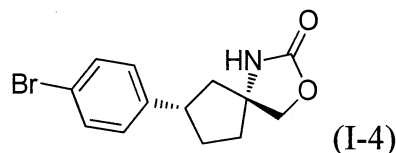
Hợp chất trung gian 3I (Pk1): HPLC thời gian lưu = 10,62 min (điều kiện I); LC/MS M⁺ = 346,0. ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,71-7,55 (m, *J*=8,1 Hz, 2H), 7,16-7,02 (m, *J*=8,1 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,28-3,10 (m, 1H), 2,61 (dd, *J*=13,2, 7,9 Hz, 1H), 2,31-2,19 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 2,03-1,91 (m, 1H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,64 (dd, *J*=13,1, 11,3 Hz, 1H).

Hợp chất trung gian 3II (Pk3): HPLC thời gian lưu = 10,64 min (điều kiện I); LC/MS M⁺ =346,0. ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,71-7,56 (m, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,18-7,01 (m, *J*=8,1 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,49-3,36 (m, 1H), 2,40 (ddd,

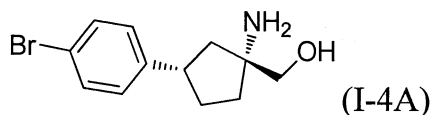
$J=12,7, 8,8, 3,4$ Hz, 1H), 2,29-2,13 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 1H), 1,90-1,69 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 4

(5R,7S)-7-(4-bromophenyl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on



Hợp chất trung gian 4A: ((1R,3S)-1-amino-3-(4-bromophenyl)xyclopentyl)metanol



Hỗn hợp chứa (1R,3S)-metyl 1-amino-3-(4-bromophenyl)

xyclopentancarboxylat, HCl (15 g, 44,8 mmol) trong MeOH (100 ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung natri bohydrua (4 g, 106 mmol) theo từng phần. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và natri bohydrua được bổ sung vào theo từng phần cho đến khi phản ứng được xác định là hoàn thành bằng cách phân tích HPLC. Nước được bổ sung vào để làm ngừng phản ứng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa. Lớp nước được chiết trở lại vài lần. Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô. Sản phẩm (11 g) được thu lại sau khi cô. HPLC thời gian lưu = 0,65 min (điều kiện G); LC/MS $M^+ = 272$: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,51-7,40 (m, 2H), 7,27 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 3,32-3,20 (m, 2H), 3,09-2,92 (m, 1H), 2,11 (dd, $J=12,9, 8,7$ Hz, 1H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,80 (qd, $J=11,1, 7,9$ Hz, 1H), 1,69-1,58 (m, 1H), 1,48 (ddd, $J=12,4, 7,9, 2,2$ Hz, 1H), 1,32 (dd, $J=12,8, 10,1$ Hz, 1H).

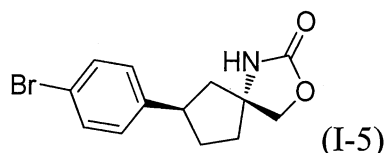
Hợp chất trung gian 4

Hỗn hợp chứa ((1R,3S)-1-amino-3-(4-bromophenyl)xyclopentyl)metanol (11 g, 40,7 mmol) và pyridin (3,29 ml, 40,7 mmol) trong dioxan (300 ml) được bổ sung 1,1'-cacbonyldiimidazol (19,81 g, 122 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được

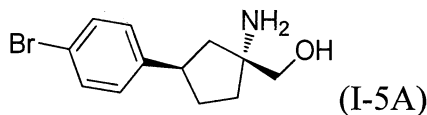
khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch HCl 1M, nước muối và dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Hỗn hợp này được chiết trở lại vài lần. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô để thu được 10,5 g sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. HPLC thời gian lưu = 0,87 min (điều kiện G). LC/MS M⁺ = 297,9; ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,45 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,12 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,42 (br. s., 1H), 4,41-4,21 (m, 2H), 3,17-2,91 (m, 1H), 2,34 (dd, J=13,3, 7,4 Hz, 1H), 2,23-2,11 (m, 2H), 2,01-1,90 (m, 2H), 1,88-1,74 (m, 1H).

Hợp chất trung gian 5

(5R,7R)-7-(4-bromophenyl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on



Hợp chất trung gian 5A: ((1R,3R)-1-amino-3-(4-bromophenyl)xyclopentyl)metanol



(1R,3R)-metyl 1-amino-3-(4-bromophenyl)xyclopentancarboxylat (3,88 g, 13,01 mmol) được hòa tan trong MeOH (65,1 ml) và natri bohydrua (1,477 g, 39,0 mmol) được bổ sung vào theo từng phần. Natri bohydrua bổ sung được bổ sung vào (0,5 đương lượng mỗi 1 h) theo từng phần cho đến khi phản ứng được xác định là hoàn thành bằng cách phân tích HPLC. Phản ứng này đã thấy là hoàn thành sau 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm ngừng bằng nước và được pha loãng bằng etyl axetat. Lớp nước được chiết trở lại ba lần bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được gộp lại, được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô để thu được ((1R,3R)-1-amino-3-(4-bromophenyl)xyclopentyl)metanol (3,19 g, 11,81 mmol). HPLC thời gian lưu = 0,68 min (điều kiện); LC/MS M⁺ = 272: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,13 (d, J=8,4 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,32-3,41 (m, 1H), 2,19-2,25

(m, 1H), 1,98-2,07 (m, 1H), 1,90-1,95 (m, 1H), 1,66-1,74 (m, 2H), 1,52-1,60 (m, 1H).

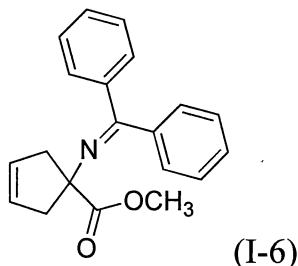
Hợp chất trung gian 5

((1R,3R)-1-amino-3-(4-bromophenyl)cyclopentyl)metanol (3,19 g, 11,81 mmol) được hòa tan trong THF (59,0 ml). Pyridin (0,955 ml, 11,81 mmol) và 1,1'-carbonyldiimidazol (5,74 g, 35,4 mmol) được bổ sung vào theo từng phần. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 4 h và tiếp theo là LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng dung dịch HCl 1M. Lớp nước được chiết trở lại hai lần bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được gộp lại, được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô để thu được (5R,7R)-7-(4-bromophenyl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (2,5 g, 8,44 mmol) sau khi sắc ký nhanh (cột silicagel 24g; dung môi rửa giải: hexan 2 CV tiếp theo gradient đến 100% EtOAc với 15 CV)

HPLC thời gian lưu = 0,91 min (điều kiện); LC/MS $M^+ = 298$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,46 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 5,72- 5,81 (m, 1H), 4,35 (dd, $J=13\text{Hz}$, 8 Hz, 2H), 3,19-3,24 (m, 1H), 2,38-2,44 (m, 1H), 2,15-2,26 (m, 1H), 2,11-2,14 (m, 1H), 1,99-2,05 (m, 1H), 1,79-1,85 (m, 1H), 1,65-1,72 (m, 1H).

Hợp chất trung gian 6

Metyl 1-((diphenylmetylen)amino)cyclopent-3-encarboxylat

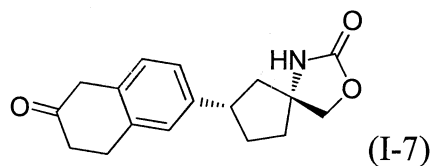


Hỗn hợp chứa (N,N-diphenylmetylgen)glyxin etyl este (4 g, 14,96 mmol) trong THF (3 ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung lithi bis(trimetylsilyl)amit (16,46 ml, 16,46 mmol) theo từng giọt trong 30 phút. Sau khi khuấy trong 30 phút, dung dịch thu được sau đó được bổ sung theo từng giọt vào cis-1,4-diclo-2-buten (1,823

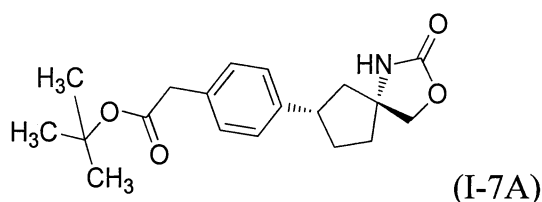
ml, 16,46 mmol) trong THF (1 ml). Sau 1 giờ, lithi bis(trimetylsilyl)amit (14,96 ml, 14,96 mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 8 giờ trước khi được làm ngừng bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa (30 ml) và nước (10 ml). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 20 ml). Các phần chiết etyl axetat gộp lại được làm khô (Na₂SO₄) và được cô dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô được lọc qua nút silic dioxit ngấn và được tinh chế bằng cách sắc ký silicagel. HPLC thời gian lưu = 5,06 min (điều kiện H); LC/MS M⁺ = 320. ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,23-7,18 (m, 2H), 7,17-7,10 (m, 2H), 3,72-3,56 (m, 2H), 3,24-3,08 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,60 (t, J=7,6 Hz, 2H), 2,44 (ddd, J=13,4, 7,1, 1,3 Hz, 1H), 2,18 (t, J=7,6 Hz, 3H), 2,03-1,89 (m, 3H), 1,75 (t, J=12,8 Hz, 1H), 1,69-1,56 (m, 4H), 1,45-1,27 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 7

(5R,7S)-7-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on



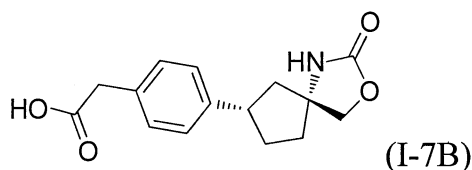
Hợp chất trung gian 7A: *tert*-butyl 2-(4-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl) phenyl)axetat



Hỗn hợp chứa (5R,7S)-7-(4-bromophenyl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (1 g, 3,38 mmol) trong dioxan (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung lithi bis(trimetylsilyl)amit (3,71 ml, 3,71 mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút, sau đó, 1,2,3,4,5-pentaphenyl-1'-(di-*t*-butylphosphino)feroxen (0,121 g, 0,169 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,155 g, 0,169 mmol) và (2-(*tert*-butoxy)-2-oxoethyl)kẽm(II) clorua (8,10 ml, 4,05 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ, sau đó, được để nguội xuống

nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng ethyl axetat và được rửa bằng dung dịch HCl 1M. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế trên cột silicagel (40 g) bằng cách sử dụng gradien EtOAc/hexan (0-100% EtOAc trong 20 phút) để thu được 950 mg tert-butyl 2-(4-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)phenyl)axetat. HPLC thời gian lưu = 0,93 min (điều kiện G); LC/MS $\text{M}^{+1} = 332$.

Hợp chất trung gian 7B: Axit 2-(4-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)phenyl)axetic



Hỗn hợp chứa tert-butyl 2-(4-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl) phenyl)axetat (1g, 3,02 mmol) trong DCM (20 ml) được bổ sung TFA (10 ml). Sau 2 h, dung dịch này được cô trong chân không và được sử dụng như vậy ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. HPLC thời gian lưu = 0,65 min (điều kiện G); LC/MS $\text{M}^{+1} = 276$.

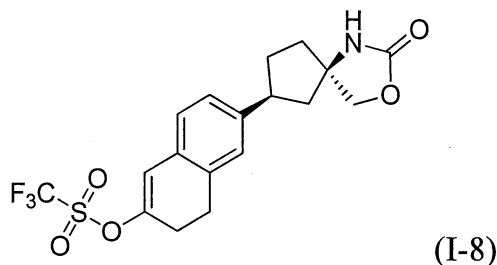
Hợp chất trung gian 7

Hỗn hợp chứa axit 2-(4-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)phenyl) axetic (800 mg, 2,91 mmol) trong DCM (20 ml) được bổ sung oxalyl clorua (1 ml, 11,42 mmol) và vài giọt DMF. Sau một giờ, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Cặn được hòa tan lại trong DCM (20 ml) trong bình thủy tinh chịu áp. Nhôm clorua dạng hạt (1550 mg, 11,62 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống nhiệt độ -78°C . Etylen được sục vào dung dịch trong 5 phút và sau đó, bình phản ứng được đậy kín. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp này được rót lên trên đá, được pha loãng bằng diclometan và được rửa bằng dung dịch HCl 1M. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế trên cột silicagel (80 g) bằng cách sử dụng gradien MeOH/DCM (0-10% MeOH với 13CV). Các phân đoạn chứa sản phẩm được

gom lại và làm khô trong chân không để thu được 770 mg (5R,7S)-7-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on. HPLC thời gian lưu = 0,74 min (điều kiện G); LC/MS $M^{+1} = 286$: ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,20-7,00 (m, 3H), 5,49 (br. s., 1H), 4,45-4,25 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,08 (t, $J=6,8$ Hz, 3H), 2,58 (t, $J=6,7$ Hz, 2H), 2,38 (dd, $J=13,2, 7,3$ Hz, 1H), 2,27-2,11 (m, 2H), 2,05-1,92 (m, 2H), 1,92-1,74 (m, 1H).

Hợp chất trung gian 8

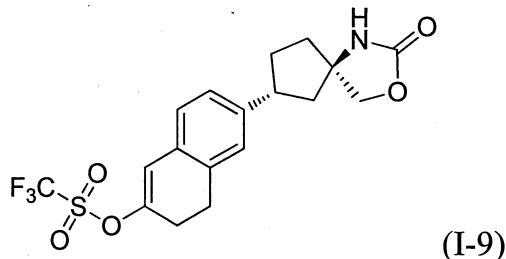
6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl triflometansulfonat



Hỗn hợp chứa (5R,7S)-7-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (340 mg, 1,192 mmol) và DMPU (0,431 ml, 3,57 mmol) trong THF (10 ml) ở nhiệt độ -78°C được bổ sung LDA (1,456 ml, 2,62 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút sau đó, 1,1,1-triflo-N-phenyl-N-(triflometyl)sulfonyl metansulfonamid (639 mg, 1,787 mmol) trong THF (10 ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ 0°C . Sau 1 giờ, phản ứng này được làm ngừng bằng nước. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa. Lốp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế trên cột silicagel (40 g) bằng cách sử dụng gradient EtOAc/hexan (0-100% EtOAc trong 20 phút) để thu được 400 mg 6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl triflometansulfonat. HPLC thời gian lưu = 1,01 min (điều kiện G); LC/MS $M^{+1} = 418$. ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,17-6,95 (m, 3H), 6,74 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,48-4,20 (m, 2H), 3,17-2,95 (m, 3H), 2,81-2,60 (m, 2H), 2,33 (dd, $J=13,3, 7,2$ Hz, 1H), 2,24-2,08 (m, 2H), 2,05-1,74 (m, 3H).

Hợp chất trung gian 9

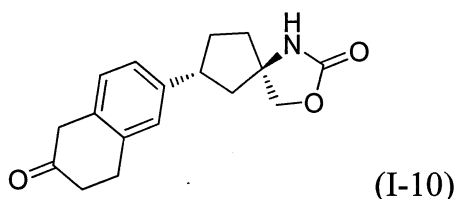
6-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl triflometansulfonat



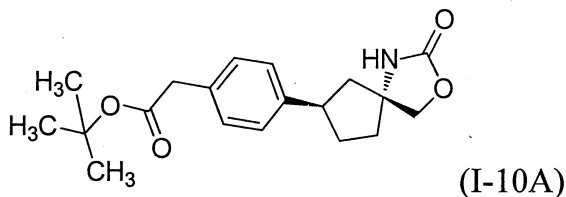
Hỗn hợp chứa (5R,7R)-7-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (250 mg, 0,876 mmol) và DMPU (317 μ l, 2,63 mmol) trong THF (10 ml) ở nhiệt độ -78°C được bổ sung LDA (1071 μ l, 1,928 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút sau đó, 1,1,1-triflo-N-phenyl-N-(triflometyl)sulfonyl metansulfonamit (470 mg, 1,314 mmol) trong THF (4381 μ l) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ 0°C và được khuấy trong 1 giờ. LCMS cho thấy sự chuyển hóa là hoàn toàn. Phản ứng này được làm ngừng bằng nước. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế trên cột silicagel (80 g) bằng cách sử dụng gradient EtOAc/Hex (0-100% EtOAc với 12 CV). Các phân đoạn chứa sản phẩm được gộp lại, cô, và làm khô trong chân không để thu được 6-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl triflometansulfonat (200 mg, 0,479 mmol). HPLC thời gian lưu = 1,12 min (điều kiện G) LC/MS $M^{+1} = 418,3$.

Hợp chất trung gian 10

(5R,7R)-7-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on



Hợp chất trung gian 10A: tert-butyl 2-(4-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl) phenyl)axetat



Dung dịch chứa (5R,7R)-7-(4-bromophenyl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (Hợp chất trung gian 4, 2,1 g, 7,09 mmol) trong THF (25,3 ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung LiHMDS (7,80 ml, 7,80 mmol). Dung dịch này được khuấy trong 15 min. Tiếp theo, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,195 g, 0,213 mmol), 1,2,3,4,5-pentaphenyl-1'-(di-t-butylphosphino)feroxen (0,151 g, 0,213 mmol), và (2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)kẽm(II) bromua, tetrahydrofuran (7,07 g, 21,27 mmol) lần lượt được bổ sung vào. Hỗn phù đặc này được khuấy ở nhiệt độ 24°C trong 2 h. Phân tích LCMS cho thấy nguyên liệu ban đầu được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch HCl 1M. Lốp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế trên cột silicagel (40 g) bằng cách sử dụng hexan: axeton 100:0 đến 0:100 với 25 CV. Tert-butyl 2-(4-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)phenyl)axetat (2,35 g, 7,09 mmol) được tách ra. HPLC thời gian lưu = 0,95 min (điều kiện I): LC/MS $M^{+1} = 332$: ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,27-7,21 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 2H), 5,11 (br. s., 1H), 4,40-4,26 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,22-3,01 (m, 1H), 2,36 (dd, $J=13,2, 7,3$ Hz, 1H), 2,25-2,10 (m, 2H), 2,04-1,92 (m, 2H), 1,91-1,76 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

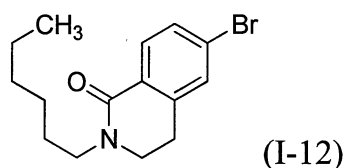
Hợp chất trung gian 10

Tert-butyl 2-(4-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)phenyl)axetat lỏng màu nâu (2,35 g, 7,09 mmol) được hòa tan trong DCM (60 ml) tiếp theo bổ sung axit trifloaxetic (20 ml, 260 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h, ở thời điểm đó dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thu được được pha loãng trong DCM (60 ml), tinh chế bằng cách chiết bằng axit/bazơ và được đặt trong chân không trong 1 h.

Gôm axit 2-(4-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)phenyl)acetic màu nâu thu được (1,952 g, 7,09 mmol) được hòa tan trong DCM (60 ml) tiếp theo bổ sung oxalyl clorua (1,862 ml, 21,27 mmol), và DMF (0,027 ml, 0,355 mmol). Dung dịch thu được được khuấy cho đến khi sự thoát khí ngừng lại (khoảng 30 min) ở nhiệt độ trong phòng. LCMS phần phân ước đã được làm ngừng bằng MeOH cho thấy sự tiêu thụ axit hoàn toàn (RT = 0,65 min, điều kiện I) và sự xuất hiện metyl este được giả định do việc làm ngừng bằng metanol (RT = 0,77 min, điều kiện I) là sản phẩm duy nhất. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và sản phẩm được đặt trong chân không. Gôm màu nâu được chuyển sang ống kín với DCM (60 ml) (không hòa tan hoàn toàn, huyền phù màu nâu thu được). Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống nhiệt độ -78°C tiếp theo bổ sung nhôm clorua dạng hạt (2,84 g, 21,27 mmol). Etylen được sục vào dung dịch trong 7 min và ống được đậy kín. Kết tủa được tạo ra và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 15 min và sau đó, được để đạt đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 h ở nhiệt độ trong phòng và sau đó, được làm giảm áp suất. Phân tích LCMS cho thấy nguyên liệu ban đầu biến mất và xuất hiện sản phẩm tetralon. Hỗn hợp phản ứng này được rót lên trên đá, được pha loãng bằng DCM và được khuấy cho đến khi đá tan chảy. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế trên silicagel thu được (5R,7R)-7-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (1,05 g, 3,68 mmol). HPLC thời gian lưu = 0,74 min (điều kiện I); LC/MS $M^{+1}=286$; ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,23-7,11 (m, 3H), 5,68 (br. s., 1H), 4,45-4,30 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,31-3,18 (m, 1H), 3,08 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 2,58 (t, $J=6,7$ Hz, 2H), 2,42-2,39 (m, 1H), 2,32-2,15 (m, 2H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 1H), 1,82-1,72 (m, 1H).

Hợp chất trung gian 12

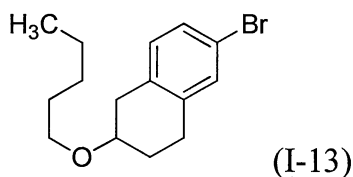
6-bromo-2-hexyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on



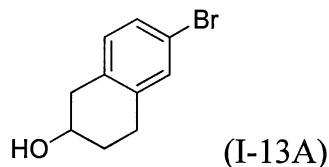
Dung dịch đục đã khuấy chứa 6-bromo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (0,6 g, 2,65 mmol) và 1-iodohexan (0,783 ml, 5,31 mmol) trong tetrahydrofuran khan (30 ml) được bổ sung hệ phân tán dầu khoáng chứa natri hydrua 60% (0,212 g, 5,31 mmol) theo từng phần trong 20 min. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới khí nitơ trong 1 h và ở nhiệt độ 65°C trong 3 h. Natri hydrua bổ sung (0,25 g) và 1-iodohexan (1 ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong 1 h. Sau khi DMF khan (3 ml) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 ngày. Phản ứng này được làm ngừng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa (6 ml) và nước (3 ml). Hexan (20 ml) được bổ sung vào. Dung dịch hữu cơ được tách ra và được rửa bằng nước (10 ml). Các dung dịch nước gộp lại được chiết bằng etyl axetat (3 x 5 ml). Các dung dịch hữu cơ gộp lại được làm khô bằng natri sulfat khan và cô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (cột silicagel 24g, gradien rửa giải từ 0 đến 50% etyl axetat trong hexan) thu được 6-bromo-2-hexyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (667 mg, 2,150 mmol) dưới dạng chất rắn màu hơi vàng. LC/MS $M^{+1} = 310, 312$. ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,94 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J=8,3, 1,9$ Hz, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 3,60-3,46 (m, 4H), 2,96 (t, $J=6,6$ Hz, 2H), 1,68-1,57 (m, 2H), 1,32 (br. s., 6H), 0,93-0,83 (m, 3H).

Hợp chất trung gian 13

6-bromo-2-(pentyloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen



Bước A: 6-bromo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol



Dung dịch đã khuấy chứa 6-bromo-3,4-dihydronaphtalen-2(1H)-on (2,00 g, 8,89 mmol) trong etanol (15 ml) và diclometan (5 ml) được bổ sung natri bohydrua (0,336 g, 8,89 mmol) theo từng phần ở nhiệt độ trong phòng dưới khí

nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng này được làm ngừng bằng axeton (2 ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h, hỗn hợp này được cô. Cặn được phân bố giữa dung dịch nước amoni clorua bão hòa (5 ml), nước (3 ml), và etyl axetat (10 ml). Lớp nước được tách ra và được chiết bằng etyl axetat (3 x 3 ml). Các dung dịch etyl axetat gộp lại được làm khô (natri sulfat khan) và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (cột silicagel 40 g, gradien rửa giải từ 5 đến 100% etyl axetat trong hexan) thu được 6-bromo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol (1,55 g, 6,83 mmol) dưới dạng chất lỏng. LC/MS $[M - H_2O]^{+1} = 209, 211$. Tách bằng SFC không đối xứng (AD-H (5x25cm), 15% MeOH trong CO₂, 300 ml/min, 220 nm, 35 °C) thu được các hợp chất PK1 (560 mg) và PK2 (580 mg) dưới dạng chất lỏng màu vàng. Cả hai chất đồng phân được chuyển hóa thành amyl ete của chúng như được thể hiện dưới đây.

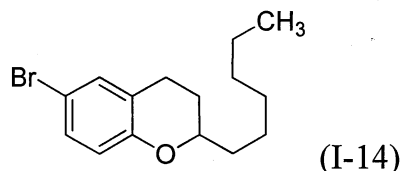
Bước B: Hợp chất trung gian 13

Dung dịch đã khuấy chứa 6-bromo-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol (0,58 g, 2,55 mmol) (PK2) trong tetrahydrofuran khan (20 ml) được bổ sung hệ phân tán dầu khoáng chứa natri hydrua 60% (0,511 g, 12,77 mmol) theo từng phần. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 min trước khi n-amyl iodua (1,340 ml, 10,22 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới khí nitơ trong hai ngày. Hệ phân tán dầu khoáng chứa natri hydrua 60% (0,511 g, 12,77 mmol), n-amyl iodua (1,340 ml, 10,22 mmol), và tetrahydrofuran khan (20 ml) được bổ sung thêm vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong hai ngày. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa (9 ml) được bổ sung vào một cách từ từ. Hỗn hợp này được cô. Cặn dạng nước được chiết bằng etyl axetat (4 x 5 ml). Các phần chiết etyl axetat gộp lại được làm khô (natri sulfat khan) và được cô dưới áp suất giảm để thu được chất lỏng. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (cột silicagel 120 g, gradien rửa giải từ 0 đến 5% etyl axetat trong hexan) thu được 6-bromo-2-(pentyloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen (0,61 g, 2,052 mmol) dưới dạng chất lỏng màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,24 -7,18 (m, 2H), 6,93 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 3,75-3,66 (m, 1H), 3,57-3,45 (m,

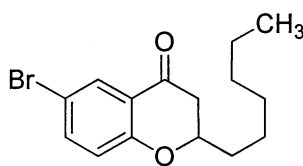
2H), 3,04-2,85 (m, 2H), 2,79-2,66 (m, 2H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,64-1,55 (m, 2H), 1,39-1,25 (m, 4H), 0,95-0,85 (m, 3H).

Hợp chất trung gian 14

6-bromo-2-hexylchroman



Bước A: 6-bromo-2-hexylchroman-4-on



Dung dịch đã khuấy chứa 5'-bromo-2'-hydroxyacetophenon (3,2 g, 14,88 mmol) và n-heptaldehyt (2,199 ml, 16,37 mmol) trong metanol (50 ml) được bổ sung pyrrolidin (2,484 ml, 29,8 mmol) ở nhiệt độ trong phòng dưới khí nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 2 h và ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được làm bay hơi. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (cột silicagel 330 g; gradien rửa giải từ 0 đến 10% etyl axetat trong hexan) thu được 6-bromo-2-hexylchroman-4-on (3,58 g, 11,50 mmol) dưới dạng chất lỏng.

Bước B: Hợp chất trung gian 14

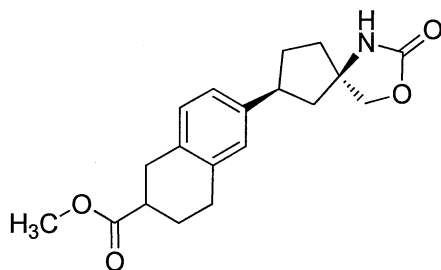
Dung dịch đã khuấy chứa 6-bromo-2-hexylchroman-4-on (1,8 g, 5,78 mmol) trong etanol (10 ml) được bổ sung natri bohydrua (0,109 g, 2,89 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới khí nitơ trong 2 hr trước khi được cô. Cặn được trộn với dung dịch nước amoni clorua bão hòa (5 ml), nước (3 ml), và etyl axetat (6 ml). Lốp nước được tách ra và được chiết bằng etyl axetat (3 x 3 ml). Các phần chiết etyl axetat gộp lại được làm khô bằng Na₂SO₄ và cô dưới áp suất giảm để thu được chất lỏng.

Chất lỏng này được trộn với triethylsilan (4,62 ml, 28,9 mmol). Axit trifloaxetic (2,228 ml, 28,9 mmol) được bổ sung vào theo từng giọt ở nhiệt độ trong phòng dưới khí nitơ. Hỗn hợp này được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng

trong 2 hr trước khi nước (10 ml) được bổ sung vào. Lớp nước được tách ra và được chiết bằng hỗn hợp gồm etyl axetat và hexan (1:1; 3 x 3 ml). Các dung dịch hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước và sau đó, bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa cho đến khi nó có tính bazơ, được làm khô (Na_2SO_4), và được cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng ISCO (cột silicagel 40g, 0% đến 30% etyl axetat trong hexan trong 15 min) thu được 6-bromo-2-hexylchroman (1,4 g, 4,71 mmol) dưới dạng chất lỏng màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,18-7,11 (m, 2H), 6,67 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 3,95 (dddd, $J=9,8, 7,3, 5,1, 2,2$ Hz, 1H), 2,85-2,66 (m, 2H), 1,97 (dddd, $J=13,6, 5,9, 3,5, 2,3$ Hz, 1H), 1,79-1,21 (m, 11H), 0,93-0,85 (m, 3H). Tách bằng SFC không đối xứng (Chiralcel OJ-H 3x250cm, 5 μm ; $\text{CO}_2/\text{IPA}=95/5$; 180 ml/min; 220 nm) chất lỏng này thu được chất đồng phân 1 (0,37 g) và chất đồng phân 2 (0,4 g) dưới dạng các chất lỏng màu vàng.

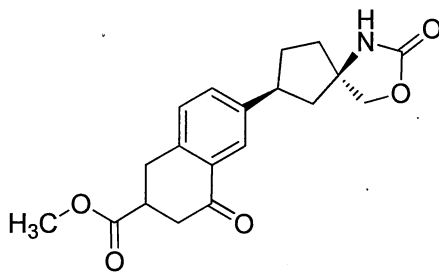
Hợp chất trung gian 15

metyl 6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-carboxylat



(I-15)

Hợp chất trung gian 15A: Metyl 4-oxo-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-carboxylat



(I-15A)

Hỗn hợp chứa kali cacbonat (523 mg, 3,78 mmol), (5R,7S)-7-(4-bromophenyl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (800 mg, 2,70 mmol), axit

itaconic (457 mg, 3,51 mmol), và axetonitril (8 ml) được bổ sung nước (2,4 ml). Hỗn hợp này được khuấy đến khi sự thoát khí cacbon dioxid dừng lại và sau đó, được sục bằng khí nitơ trong 3 min. Sau khi paladi(II) axetat (30,3 mg, 0,135 mmol) và tri-*o*-tolylphosphin (82 mg, 0,270 mmol) được bổ sung vào, hỗn hợp này được sục bằng khí nitơ trong 3 min nữa. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 20 h và sau đó, cô. Cặn được trộn với nước (40 ml), được bazơ hóa bằng kali cacbonat và lọc. Phần dịch lọc được rửa bằng dietyl ete (2 x 15) sau đó, được axit hóa đến độ pH xấp xỉ 2 bằng dung dịch nước axit clohydric 6N. Chất rắn được tách ra và dung dịch nước này được chiết bằng hỗn hợp gồm THF/EtOAc (3:1) (4 x 10 ml). Chất rắn và các phần dịch chiết được gộp lại và được cô. LC/MS $[M - H_2O]^{+1} = 328$.

Cặn được trộn với THF (5 ml), etyl axetat (5 ml), metanol (20 ml), và Pd/C 10% (400 mg, 0,376 mmol) và được hydro hóa dưới bầu khí hydro qua đêm. Chất xúc tác được lọc qua màng lọc và được rửa bằng metanol. Phần dịch lọc được cô và được làm đông khô để thu được chất rắn. LC/MS $[M - H_2O]^{+1} = 330$.

Chất rắn này được trộn với dung dịch axit sunfuric 98% (15 ml, 281 mmol). Dung dịch trong được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 h. Metanol (8 ml, 198 mmol) được bổ sung vào một cách từ từ kết hợp làm lạnh bằng bể nước. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h trước khi được rót lên trên đá (150 g). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (4 x 40 ml). Các phần chiết etyl axetat gộp lại được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (20 ml), làm khô bằng natri sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (cột silicagel 24g, gradien rửa giải từ 10 đến 100% etyl axetat trong hexan) thu được metyl 4-oxo-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-carboxylat (440 mg, 1,281 mmol). LC/MS $M^{+1} = 344$.

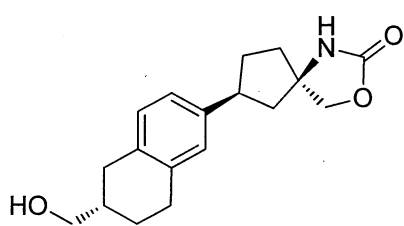
Hợp chất trung gian 15

Hỗn hợp gồm metyl 4-oxo-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-carboxylat (440 mg, 1,281 mmol), MeOH (15 ml), axit axetic (1,5 ml), và Pd/C 10% (200 mg, 0,188 mmol) được hydro hóa

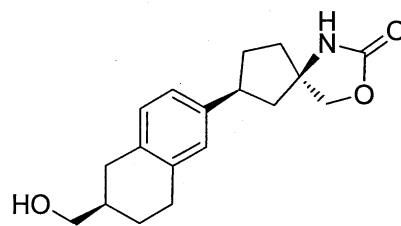
dưới bầu khí hydro qua cuối tuần. Hỗn hợp này được lọc qua màng lọc. Phần dịch lọc được cô để thu được methyl 6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-carboxylat (337 mg, 1,023 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS $M^{+1} = 330$.

Các hợp chất trung gian 16-I và 16-II

(5R,7S)-7-((S)-6-(hydroxymethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (I-16-I) và (5R,7S)-7-((R)-6-(hydroxymethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (I-16-II)



(I-16-I)



(I-16-II)

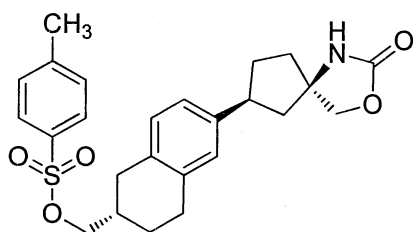
Hỗn hợp gồm methyl 6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-carboxylat (337 mg, 1,023 mmol), tetrahydrofuran khan (3 ml), và dung dịch THF chứa lithi bohđrua 2N (2,56 ml, 5,12 mmol) được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 4 h. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào một cách từ từ ở nhiệt độ 0°C để làm ngừng phản ứng. Nước và etyl axetat được bổ sung vào. Dung dịch nước được chiết bằng etyl axetat. Các dung dịch etyl axetat gộp lại được làm khô bằng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm để thu được (5R,7S)-7-(6-(hydroxymethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (300 mg, 0,995 mmol). LC/MS $M^{+1} = 302$.

Tách bằng SFC không đối xứng (AD-H (0,46x25cm), 45%MeOH trong CO₂, 3 ml/min, 220 nm, 35 °C) thu được các chất đồng phân đối ảnh 1 và 2 dưới dạng các chất rắn màu trắng. Chất đồng phân 1: Hợp chất trung gian 16-I (5R,7S)-7-((S)-6-(hydroxymethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on. HPLC thời gian lưu = 2,87 min (điều kiện C); LC/MS $M^{+1} = 330$. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,06 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 6,96 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,22 (br. s., 1H), 4,38-4,18 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,07-2,91 (m, 3H), 2,89-2,79 (m, 2H), 2,78-2,68 (m, 1H), 2,31 (dd, *J*=13,3, 7,3 Hz, 1H), 2,25-2,16 (m, 1H), 2,16-2,07 (m, 2H), 2,01-1,76 (m, 4H). Chất đồng

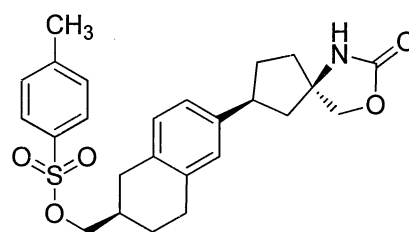
phân 2: Hợp chất trung gian 16-II (5R,7S)-7-((R)-6-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on; HPLC thời gian lưu = 2,88 min (điều kiện C); LC/MS $M^{+1} = 330$; ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,06 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,05 (br. s., 1H), 4,35-4,24 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,08-2,92 (m, 3H), 2,90-2,79 (m, 2H), 2,78-2,68 (m, 1H), 2,32 (dd, $J=13,3, 7,2$ Hz, 1H), 2,25-2,06 (m, 3H), 2,01-1,74 (m, 4H).

Hợp chất trung gian 17-I và 17-II

((S)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat (I-17-I) và ((R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat (I-17-II)



(I-17-I)



(I-17-II)

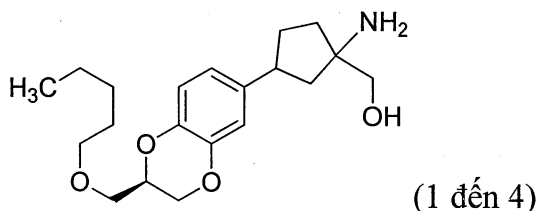
Hợp chất trung gian 17-II: (5R,7S)-7-((R)-6-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (chất đồng phân đối ảnh 2; 690 mg, 2,289 mmol) được hòa tan trong pyridin khô (5 ml) và p-toluensulfonyl clorua (1309 mg, 6,87 mmol) được bổ sung vào theo một phần. Hỗn hợp thu được được cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 h. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được hòa tan trong metylen clorua và metanol. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (cột silicagel 40g, gradien rửa giải từ 20 đến 100% etyl axetat trong hexan) thu được ((R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat (860 mg, 1,888 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS $M^{+1} = 456$.

Hợp chất trung gian 17-I được điều chế theo quy trình chung như hợp chất trung gian 17-II bằng cách sử dụng (5R,7S)-7-((S)-6-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on để thu được ((S)-6-

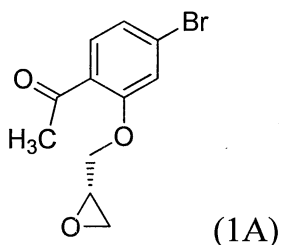
((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat.

Các ví dụ từ 1 đến 4

(1-amino-3-((R)-2-((pentyloxy)metyl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)xyclopentyl)metanol



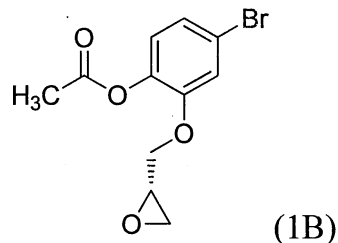
Điều chế hợp chất 1A: (S)-1-(4-bromo-2-(oxiran-2-ylmetoxy)phenyl)etanon



Dung dịch đã khuấy chứa 4-bromo-2-hydroxyacetophenon (2,54 g, 11,81 mmol) trong DMF khan (10 ml) được bổ sung natri hydrua (hệ phân tán 60% trong dầu khoáng, 0,520 g, 12,99 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 40 min trước khi dung dịch chứa (2S)-glycidyl-3-nitrobenzensulfonat (3,37 g, 12,99 mmol) trong DMF khan (5 ml) được bổ sung vào theo từng giọt ở nhiệt độ trong phòng dưới khí nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 3,5 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô để loại bỏ DMF và cặn được làm ngừng bằng dung dịch nước axit xitric 10% đến độ pH xấp xỉ 3. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (5 ml) và chiết bằng etyl axetat (4 x 10 ml). Các phần chiết gộp lại được làm khô bằng natri sulfat khan và cô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (cột silicagel 80g, gradien rửa giải từ 0 đến 40% etyl axetat trong hexan) thu được (S)-1-(4-bromo-2-(oxiran-2-ylmetoxy)phenyl)etanon (2,68 g, 9,89 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS $M^{+23} = 293, 295$. ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,64 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J=8,3, 1,7$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 4,40 (dd, $J=10,9, 2,8$ Hz, 1H), 4,00 (dd, $J=11,0, 6,2$ Hz,

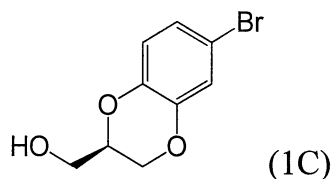
1H), 3,45-3,38 (m, 1H), 3,00-2,93 (m, 1H), 2,78 (dd, $J=4,8, 2,6$ Hz, 1H), 2,65 (s, 3H).

Điều chế hợp chất 1B: (S)-4-bromo-2-(oxiran-2-ylmetoxy)phenyl axetat



Dung dịch đã khuấy chứa (S)-1-(4-bromo-2-(oxiran-2-ylmetoxy)phenyl)etanon (0,76 g, 2,80 mmol) trong metylen clorua (30 ml) được bổ sung natri bicacbonat (1,6 g, 19,05 mmol) và *m*-CPBA (1,257 g, 5,61 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 5 h và ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất rắn được lọc và phần dịch lọc được cô. Cặn được hòa tan trong etyl axetat, được rửa bằng hỗn hợp dung dịch nước gồm natri bicacbonat và thiosulfat, làm khô bằng natri sulfat khan, và cô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (cột silicagel 24g, gradien rửa giải từ 0 đến 40% etyl axetat trong hexan) thu được (S)-4-bromo-2-(oxiran-2-ylmetoxy)phenyl axetat (0,72 g, 2,508 mmol) dưới dạng chất lỏng không màu. LC/MS $M^{+23} = 309, 311$.

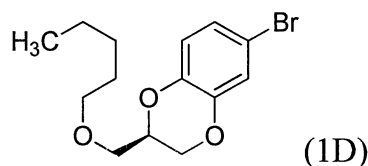
Điều chế hợp chất 1C: (R)-(6-bromo-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)metanol



(S)-4-bromo-2-(oxiran-2-ylmetoxy)phenyl axetat (0,72 g, 2,508 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (15 ml) và dung dịch nước natri hydroxit 2M (1,442 ml, 2,88 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 ngày. Hexan (7 ml) được bổ sung vào. Lớp nước được tách ra và chiết bằng etyl axetat (3 x 2 ml). Các dung dịch hữu cơ gộp lại được làm khô bằng natri sulfat khan và cô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (cột silicagel

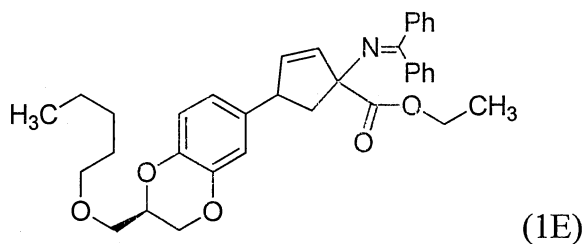
40g, gradien rửa giải từ 0 đến 40% etyl axetat trong hexan) thu được (R)-(6-bromo-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)metanol (0,54 g, 2,203 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,04 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J=8,7, 2,3$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 4,30 (dd, $J=11,3, 2,3$ Hz, 1H), 4,27-4,21 (m, 1H), 4,10 (dd, $J=11,3, 7,7$ Hz, 1H), 3,95-3,80 (m, 2H).

Điều chế hợp chất 1D: (R)-6-bromo-2-((pentyloxy)metyl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin



Dung dịch đã khuấy chứa (R)-(6-bromo-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl) metanol (0,38 g, 1,551 mmol) trong tetrahydrofuran khan (15 ml) được bổ sung natri hydrua (hệ phân tán dầu khoáng 60%, 0,310 g, 7,75 mmol) theo từng phần ở nhiệt độ trong phòng dưới khí nitơ. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 min trước khi n-amyl iodua (1,017 ml, 7,75 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa (4 ml) và hexan (10 ml) được bổ sung vào. Lớp nước được tách ra và chiết bằng etyl axetat (2 x 3 ml). Các dung dịch hữu cơ gộp lại được làm khô bằng natri sulfat khan và cô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (cột silicagel 12g, gradien rửa giải từ 0 đến 20% etyl axetat trong hexan) thu được (R)-6-bromo-2-((pentyloxy)metyl)-2,3-dihydrobenzo [b][1,4]dioxin (0,39 g, 1,237 mmol) dưới dạng chất lỏng không màu. ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,01 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J=8,6, 2,2$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 4,31-4,23 (m, 2H), 4,07-3,98 (m, 1H), 3,71-3,63 (m, 1H), 3,58 (dd, $J=10,3, 5,9$ Hz, 1H), 3,48 (t, $J=6,6$ Hz, 2H), 1,64-1,51 (m, 2H), 1,37-1,27 (m, 4H), 0,93-0,86 (m, 3H).

Điều chế hợp chất 1E: Etyl 1-((diphenylmetylen)amino)-4-((R)-2-((pentyloxy)metyl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)xyclopent-2-encarboxylat



Lọ dùng được trong lò vi sóng đã được sấy khô trong lò có thanh khuấy được nạp (R)-6-bromo-2-((pentyloxy)metyl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin (390 mg, 1,237 mmol), etyl 1-((diphenylmetylen)amino)xyclopent-3-encarboxylat (593 mg, 1,856 mmol), triphenylphosphin (64,9 mg, 0,247 mmol), paladi(II) axetat (27,8 mg, 0,124 mmol), kali axetat (243 mg, 2,475 mmol), và DMA (3 ml). Hỗn hợp này được phun bằng khí nitơ trong 3 phút. Hỗn hợp được xử lý trên vi sóng Personal Chemistry (60 phút ở nhiệt độ 140°C). Hỗn hợp này được trộn với nước (60 ml) và được chiết bằng etyl axetat (5 x 5 ml). Các phần chiết etyl axetat gộp lại được làm khô bằng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (cột silicagel 40g, gradien rửa giải từ 5 đến 100% etyl axetat trong hexan) thu được etyl 1-((diphenylmetylen)amino)-4-((R)-2-((pentyloxy)metyl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)xyclopent-2-encarboxylat (300 mg, 0,542 mmol) dưới dạng chất lỏng dính. LC/MS $M^{+1} = 554$.

Ví dụ 1

Dung dịch đã khuấy chứa etyl 1-((diphenylmetylen)amino)-4-((R)-2-((pentyloxy)metyl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)xyclopent-2-encarboxylat (300 mg, 0,542 mmol) và nước (0,27 ml) trong dietyl ete (8 ml) được bổ sung dung dịch nước axit clohydric 6 N (0,542 ml, 3,25 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 min và sau đó, được bazơ hóa bằng kali cacbonat rắn và nước (1 ml). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (4 x 4 ml). Các phần chiết etyl axetat gộp lại được làm khô bằng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm để thu được chất lỏng. Chất lỏng này được hòa tan trong EtOH (10 ml). Natri bohydrua (123 mg, 3,25 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp theo, dung dịch nước axit clohydric 6N (2 ml) được bổ sung vào một cách từ từ để đưa độ pH đến xấp xỉ 2. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h. Hỗn hợp này được

bazơ hóa đến độ pH xấp xỉ 12 bằng dung dịch nước natri hydroxit 2 N. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 min, hỗn hợp này được cô. Cặn dạng nước được chiết bằng etyl axetat (4 x 4 ml). Các phần chiết etyl axetat gộp lại được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm để thu được chất rắn.

Chất rắn này được hòa tan trong MeOH (10 ml) và axit axetic (1 ml). Tiếp theo, Pd/C 10% (100 mg, 0,094 mmol) được bổ sung vào dưới khí nitơ. Hỗn hợp này được hydro hóa dưới bầu khí hydro qua đêm. Chất xúc tác được lọc và được rửa bằng metanol. Phần dịch lọc được cô. Cặn được trộn với nước (3 ml), được bazơ hóa bằng kali cacbonat rắn, và chiết bằng etyl axetat (5 x 3 ml). Các phần chiết etyl axetat gộp lại được làm khô bằng natri sulfat khan và cô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (cột silicagel 4g, gradien rửa giải từ 0->20% amoniac 2M trong dung dịch metanol trong EtOAc) thu được (1-amino-3-((R)-2-((pentyloxy)methyl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)xyclopentyl)metanol (180 mg, 0,515 mmol) dưới dạng chất bán rắn. LC/MS $M^{+1} = 350$.

Chất bán rắn này được tách thành ba phân đoạn bằng cách sử dụng SFC không đối xứng (Cell-4 (25 X 3 cm, 5 μ m), CO₂/(MeOH +0,5%DEA)=60/40, 130 ml/min, 284 nm, 35°C). Các phân đoạn 1 và 3 được cô riêng rẽ và được tinh chế bằng cách sử dụng HPLC pha đảo (Phenomenex Luna 5u 30 x 100 mm (Axia), dung môi A: 10% MeOH: 90% H₂O: 0,1% TFA, dung môi B: 90% MeOH, 10% H₂O, 0,1% TFA). Việc cô, bazơ hóa bằng kali cacbonat, và chiết bằng etyl axetat thu được các hợp chất tương ứng. Phân đoạn 2 được cô và được tách ra bằng cách sử dụng SFC không đối xứng (Cell-2 -H (3x25cm), 40%IPA w 0,1% DEA và 0,1% nước trong CO₂, 150 ml/min, 220 nm, 50°C) để thu được phân đoạn 2-A và phân đoạn 2-B dưới dạng chất rắn như thủy tinh. Tất cả bốn chất đồng phân có cùng khối lượng phân tử. LC/MS $M^{+1} = 350$.

Ví dụ 1 (phân đoạn 1): ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 6,77 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 6,75-6,73 (m, 2H), 4,30-4,21 (m, 2H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,71-3,57 (m, 2H), 3,53-3,40 (m, 4H), 2,97 (tt, $J=11,3$, 7,1 Hz, 1H), 2,19 (dd, $J=13,1$, 7,6 Hz, 1H), 2,04-1,63 (m, 4H), 1,63-1,54 (m, 2H), 1,54-1,43 (m, 1H), 1,40-1,29 (m, 4H), 0,96-0,87 (m, 3H).

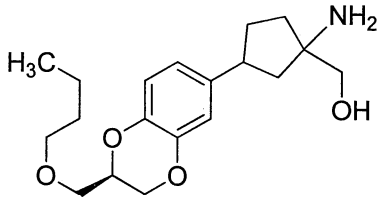
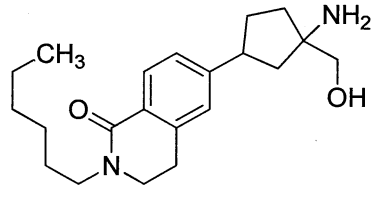
Ví dụ 2 (phân đoạn 3): ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 6,77 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 6,75-6,73 (m, 2H), 4,29-4,21 (m, 2H), 4,03-3,95 (m, 1H), 3,70-3,57 (m, 2H), 3,54-3,40 (m, 4H), 2,97 (tt, $J=11,3$, 7,1 Hz, 1H), 2,19 (dd, $J=12,8$, 7,3 Hz, 1H), 2,04-1,63 (m, 4H), 1,63-1,54 (m, 2H), 1,54-1,45 (m, 1H), 1,39-1,30 (m, 4H), 0,95-0,87 (m, 3H).

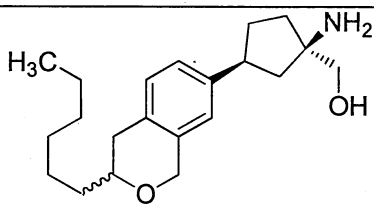
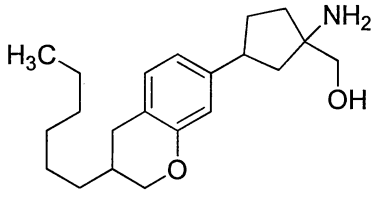
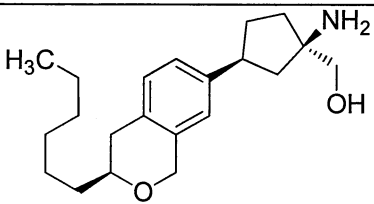
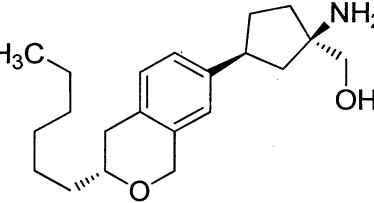
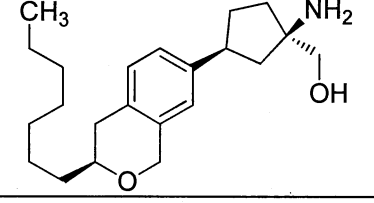
Ví dụ 3 (phân đoạn 2-A): ^1H NMR (400 MHz, clorofom- d) δ 6,77-6,68 (m, 3H), 4,29-4,20 (m, 2H), 4,03-3,96 (m, 1H), 3,71-3,55 (m, 2H), 3,53-3,44 (m, 4H), 3,26-3,17 (m, 1H), 2,16-2,05 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,74-1,53 (m, 4H), 1,41-1,23 (m, 5H), 0,95-0,88 (m, 3H).

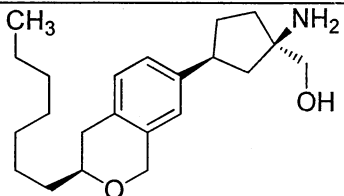
Ví dụ 4 (phân đoạn 2-B): ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 6,78-6,68 (m, 3H), 4,29-4,21 (m, 2H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,71-3,57 (m, 2H), 3,56-3,46 (m, 4H), 3,22 (q, $J=7,3$ Hz, 1H), 2,17-1,87 (m, 3H), 1,75-1,53 (m, 4H), 1,41-1,23 (m, 5H), 0,97-0,86 (m, 3H).

Bằng cách sử dụng các quy trình chung để điều chế các hợp chất ví dụ 1 đến 4, các hợp chất sau được điều chế từ các hợp chất trung gian aryl bromua tương ứng. Các hợp chất này được phân tích bằng cách sử dụng HPLC điều kiện C.

Bảng 1

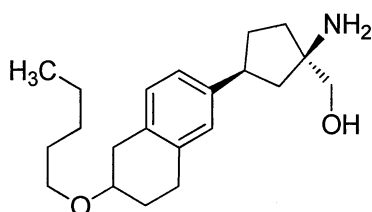
Ví dụ số	Công thức cấu trúc	MW	HPLC ret. time (min.)	MS (M+1)	Ghi chú
5		335,4	2,50	336	Cis-xyclopentyl Chất đồng phân 1
6		335,4	2,49	336	Cis-xyclopentyl Chất đồng phân 2
7		344,5	2,61	345	Chất đồng phân 1
8		344,5	2,63	345	Chất đồng phân 2
9		344,5	2,61	345	Chất đồng phân 3

18		331,5	3,36	332	Chất đồng phân pyran 2 Chất đồng phân cis-xyclopentyl 2
19		331,5	3,31	332	Hỗn hợp gồm 2 chất đồng phân không đối quang
20		331,5	3,41	332	Chất đồng phân pyran 1 Chất đồng phân cis-xyclopentyl 1
21		331,5	3,51	332	Chất đồng phân pyran 1 Chất đồng phân cis-xyclopentyl 2
22		331,5	3,38	332	Chất đồng phân pyran 2 Chất đồng phân cis-xyclopentyl 1
23		331,5	3,52	332	Chất đồng phân pyran 2 Chất đồng phân cis-xyclopentyl 1
24		331,5	3,22	332	
25		331,5	3,23	332	
26		345,5	3,43	346	

27		345,5	3,52	346	
----	---	-------	------	-----	--

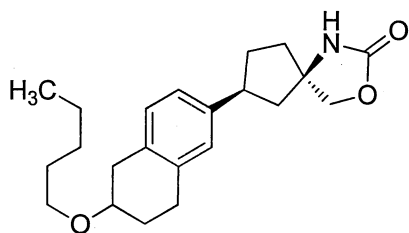
Các ví dụ 28 và 29

((1R,3S)-1-amino-3-(6-(pentyloxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xylopentyl)metanol



(28 và 29)

Điều chế hợp chất 28A: (5R,7S)-7-(6-(pentyloxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on



(28A)

Hỗn hợp gồm 1-pentanol (10 ml, 92 mmol), axit p-toluensulfonic monohydrat (8,00 mg, 0,042 mmol), và trimetoxymetan (0,613 ml, 5,61 mmol) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 2 h cùng với dòng khí nitơ chậm để loại bỏ sản phẩm phụ metanol. Chất lỏng dư được trộn với (5R,7S)-7-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (400 mg, 1,402 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ 100°C dưới khí nitơ trong 2,5 h. Tiếp theo, Pd/C 10% (400 mg) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo bổ sung etyl axetat (5 ml). Hỗn hợp này được khuấy mạnh dưới bầu khí hydro trong 4 h. Hỗn hợp này được lọc qua màng lọc và phần dịch lọc được cô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (cột silicagel 12g, gradien rửa giải từ 0 đến 100% etyl axetat trong hexan) thu được (5R,7S)-7-(6-(pentyloxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (350 mg, 0,979 mmol) dưới dạng chất rắn rắn. LC/MS $M^{+1} = 358$. Việc tách không đối xứng (Lux-Amy-2 (3x25cm), 25%MeOH, 120

ml/min, 220 nm, 45°C) chất rắn này thu được hai chất đồng phân. Mỗi chất đồng phân được thủy phân theo cách sau.

Ví dụ 28 (chất đồng phân 1)

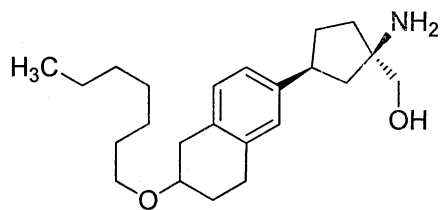
Hỗn hợp gồm (5R,7S)-7-(6-(pentyloxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (110 mg, 0,308 mmol), lithi hydroxit monohydrat (155 mg, 3,69 mmol), dioxan (1 ml), và nước (1 ml) được khuấy ở nhiệt độ 90°C dưới khí nitơ trong 15 h. Hỗn hợp này được để nguội và được chiết bằng etyl axetat (4 x 1 ml). Các phần chiết etyl axetat gộp lại được làm khô bằng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng cách sử dụng HPLC pha đảo (Phenomenex Luna 5u 30 x 100 mm (Axia); gradien trong 8 min từ 30 đến 100% dung môi B; dung môi A: 10% MeOH: 90% H₂O: 0,1% TFA; dung môi B: 90% MeOH, 10% H₂O, 0,1% TFA), cô, bazơ hóa bằng kali cacbonat, và chiết bằng etyl axetat thu được ((1R,3S)-1-amino-3-(6-(pentyloxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl) metanol (61 mg, 0,173 mmol,) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS $M^{+1} = 332$. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,03-6,95 (m, 3H), 3,73-3,63 (m, 1H), 3,57-3,42 (m, 4H), 3,09-2,97 (m, 2H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,82-2,68 (m, 2H), 2,27 (dd, $J=13,3$, 7,8 Hz, 1H), 2,13-2,01 (m, 2H), 1,97-1,46 (m, 7H), 1,37-1,29 (m, 4H), 0,94-0,87 (m, 3H).

Ví dụ 29 (chất đồng phân 2)

¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,03-6,95 (m, 3H), 3,73-3,64 (m, 1H), 3,57-3,49 (m, 2H), 3,48-3,40 (m, 2H), 3,09-2,96 (m, 2H), 2,95-2,86 (m, 1H), 2,81-2,69 (m, 2H), 2,25 (dd, $J=13,2$, 7,9 Hz, 1H), 2,13-2,00 (m, 2H), 1,95-1,83 (m, 1H), 1,82-1,55 (m, 5H), 1,48 (dd, $J=13,2$, 11,0 Hz, 1H), 1,37-1,29 (m, 4H), 0,93-0,87 (m, 3H).

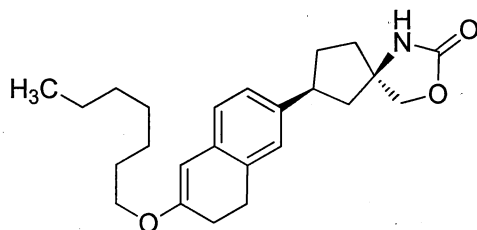
Các ví dụ 30 và 31

((1R,3S)-1-amino-3-(6-(heptyloxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol



(30 và 31)

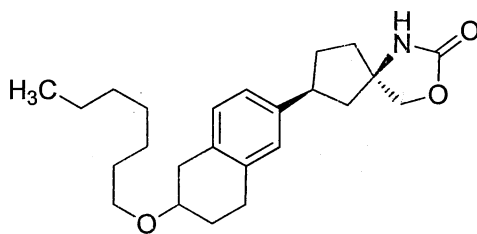
Điều chế hợp chất 30A: (5R,7S)-7-(6-(heptyloxy)-7,8-dihydronaphthalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on



(30A)

Hỗn hợp gồm (5R,7S)-7-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (100 mg, 0,350 mmol) và 1-heptanol (500 μ L, 3,54 mmol) trong toluen (2 ml) được bổ sung axit p-toluensulfonic monohydrat (5 mg, 0,026 mmol). Hạt lưới sàng tách phân tử cỡ 3-angstrom được sấy khô trong lò được bổ sung vào và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế trên cột silicagel (40 g) bằng cách sử dụng gradient EtOAc/Hex (0-100% EtOAc trong 20 phút) để thu được 55 mg (5R,7S)-7-(6-(heptyloxy)-7,8-dihydronaphthalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on. HPLC thời gian lưu = 1,26 min (điều kiện G); LC/MS $M^+ = 384$. ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,00-6,86 (m, 3H), 5,79 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,41-4,24 (m, 2H), 3,86 (t, $J=6,6$ Hz, 2H), 2,94-2,82 (m, 2H), 2,41 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 2,36-2,25 (m, 1H), 2,20-2,07 (m, 2H), 2,05-1,90 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 2H), 1,51-1,21 (m, 10H), 0,98-0,83 (m, 3H).

Điều chế hợp chất 30B: (5R,7S)-7-(6-(pentyloxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on



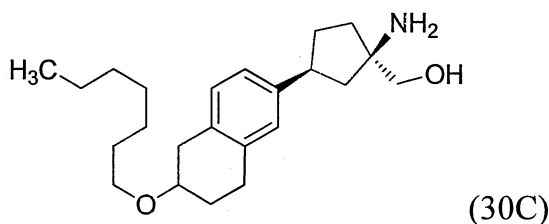
(30B)

Hỗn hợp gồm (5R,7S)-7-(6-(heptyloxy)-7,8-dihydronaphthalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (53 mg, 0,138 mmol) trong MeOH (10 ml) được bổ sung chất xúc tác Pearlman (19,41 mg, 0,138 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được hydro hóa dưới bầu khí H₂ trong 2 giờ. Chất xúc tác được lọc bỏ, và sau đó, cô trong chân không. Các chất đồng phân riêng rẽ được tách ra bằng cách sử dụng cột CHIRALPAK[®] AS-H dưới điều kiện SFC (30% MeOH trong CO₂).

Chất đồng phân 1 (30-B-i, 9 mg) HPLC không đối xứng thời gian lưu = 8,55 min; LC/MS M⁺ = 386. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,10-7,03 (m, 1H), 7,00-6,91 (m, 2H), 5,29 (br. s., 1H), 4,40-4,26 (m, 2H), 3,78-3,67 (m, 1H), 3,55 (qd, J=6,6, 2,4 Hz, 2H), 3,13-2,98 (m, 2H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,84-2,71 (m, 2H), 2,33 (dd, J=13,2, 7,3 Hz, 1H), 2,23-2,04 (m, 3H), 1,96 (dd, J=13,1, 10,9 Hz, 2H), 1,88-1,74 (m, 2H), 1,61 (quin, J=6,9 Hz, 4H), 1,43-1,21 (m, 6H), 0,95-0,85 (m, 3H).

Chất đồng phân 2 (30-B-ii, 9 mg) HPLC không đối xứng thời gian lưu = 9,81 min; LC/MS M⁺ = 386. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,09-7,03 (m, 1H), 7,00-6,90 (m, 2H), 5,25 (s, 1H), 4,40-4,24 (m, 2H), 3,80-3,67 (m, 1H), 3,55 (qd, J=6,6, 2,4 Hz, 2H), 3,14-2,99 (m, 2H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,84-2,69 (m, 2H), 2,33 (dd, J=13,2, 7,3 Hz, 1H), 2,22-2,04 (m, 3H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,88-1,74 (m, 2H), 1,60 (q, J=7,0 Hz, 4H), 1,43-1,20 (m, 6H), 0,95-0,85 (m, 3H). Hóa học lập thể tuyệt đối của các chất đồng phân không được xác định.

Ví dụ 30: ((1R,3S)-1-amino-3-(6-(heptyloxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)xyclopentyl)metanol



Hỗn hợp gồm (5R,7S)-7-(6-(heptyloxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on, chất đồng phân 1 (30B-i, 9 mg, 0,023 mmol) trong dioxan (4 ml) được bổ sung dung dịch NaOH 1N. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C qua đêm, và sau đó, được để nguội và axit hóa bằng TFA. Hỗn hợp này được cô trong chân không, sau đó, được nghiền bằng MeOH, và lọc. Phần dịch lọc được tinh chế bằng cách HPLC. Các điều kiện HPLC: cột Phenomenex Luna 5 micron C18 (30 x 100 mm); MeCN (0,1% TFA)/nước (0,1% TFA); 20%-100% gradien trong 15 phút; 30 ml/min. Các phân đoạn tách được có khối lượng đúng và được sấy thăng hoa qua đêm. Thu 5 mg ((1R,3S)-1-amino-3-(6-(heptyloxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol (ví dụ 30): HPLC thời gian lưu = 9,31 min (điều kiện H); LC/MS $M^+ = 360$. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,07-6,98 (m, 3H), 3,83-3,73 (m, 1H), 3,71-3,51 (m, 4H), 3,18-3,08 (m, 1H), 3,04 (dd, $J=16,6, 5,0$ Hz, 1H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,82-2,68 (m, 2H), 2,42 (ddd, $J=13,3, 7,1, 1,2$ Hz, 1H), 2,17-2,01 (m, 2H), 2,00-1,89 (m, 3H), 1,88-1,77 (m, 1H), 1,73 (t, $J=12,8$ Hz, 1H), 1,59 (quin, $J=6,9$ Hz, 2H), 1,45-1,22 (m, 8H), 0,96-0,86 (m, 3H).

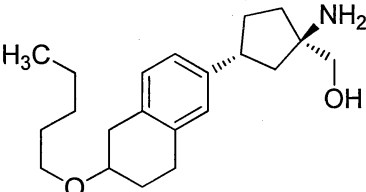
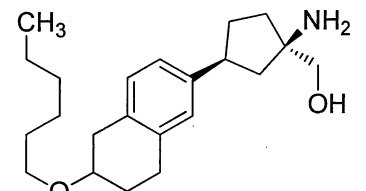
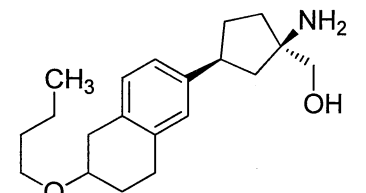
Ví dụ 31: ((1R,3S)-1-amino-3-(6-(heptyloxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol

Hỗn hợp gồm chất đồng phân 2 là (5R,7S)-7-(6-(heptyloxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (30-B-ii, 8 mg, 0,021 mmol) trong dioxan (4 ml) được bổ sung dung dịch NaOH 1N. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C qua đêm, và sau đó, được để nguội và được axit hóa bằng TFA. Hỗn hợp này được cô trong chân không sau đó, được nghiền bằng MeOH, và lọc. Phần dịch lọc được tinh chế bằng HPLC. Các điều kiện HPLC: cột Phenomenex Luna 5 micron C18 (30 x 100 mm); MeCN (0,1% TFA)/nước (0,1% TFA); 20%-100% gradien trong 15 phút; 30 ml/min. Các phân đoạn tách được có

khối lượng đúng và được sấy thăng hoa qua đêm. Thu 5 mg ((1R,3S)-1-amino-3-(6-(heptyloxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol (ví dụ 31). HPLC thời gian lưu = 9,34 min (điều kiện H); LC/MS $M^{+1} = 360$. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,03 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 3,83-3,73 (m, 1H), 3,70-3,61 (m, 2H), 3,61-3,50 (m, 2H), 3,18-3,08 (m, 1H), 3,04 (dd, $J=16,4, 4,7$ Hz, 1H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,81-2,66 (m, 2H), 2,42 (ddd, $J=13,4, 7,1, 1,1$ Hz, 1H), 2,19-2,01 (m, 2H), 2,00-1,89 (m, 3H), 1,88-1,77 (m, 1H), 1,73 (t, $J=12,8$ Hz, 1H), 1,59 (quin, $J=6,9$ Hz, 2H), 1,44-1,23 (m, 8H), 0,97-0,87 (m, 3H).

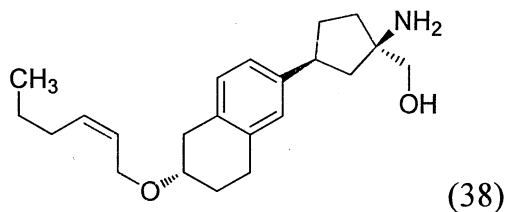
Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình chung của các ví dụ 28 và 29.

Bảng 2

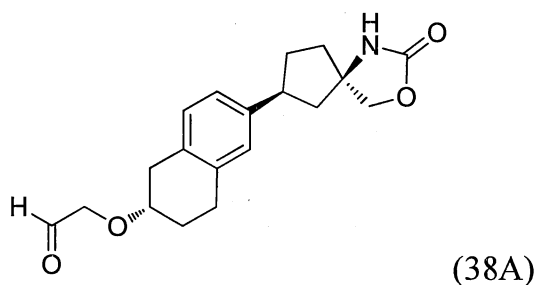
Ví dụ số	Công thức cấu trúc	MW	HPLC ret. time (min.)	Điều kiện HPLC	MS (M^{+1})	Ghi chú
32		331,5	3,23	K	332	Chất đồng phân 1
33		331,5	3,23	K	332	Chất đồng phân 2
34		345,5	3,29	C	346	Chất đồng phân 1
35		345,5	3,26	C	346	Chất đồng phân 2
36		317,5	7,59	H	318	Chất đồng phân 1
37		317,5	7,59	H	318	Chất đồng phân 2

Ví dụ 38

((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-((Z)-hex-2-en-1-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl) xyclopentyl)metanol

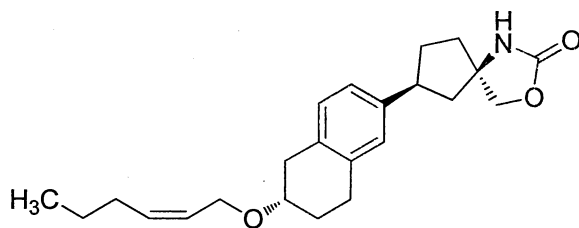


Điều chế hợp chất 38A: 2-(((S)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)oxy)axetaldehyt



Dung dịch chứa oxalyl diclorua (68,9 mg, 0,543 mmol) trong DCM (3 ml) được khuấy dưới khí N₂ và được làm lạnh xuống nhiệt độ -78°C. Sau đó, DMSO (64,2 µl, 0,905 mmol) được bổ sung vào theo từng giọt và được khuấy trong 1 h ở nhiệt độ này, dung dịch chứa (5R,7S)-7-(((S)-6-(2-hydroxyetoxi)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (150 mg, 0,453 mmol) trong DCM (3 ml) (vài giọt DMSO được bổ sung vào để giúp hòa tan hợp chất) được bổ sung vào theo từng giọt và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 min ở nhiệt độ -78°C. Sau đó, TEA (252 µl, 1,810 mmol) được bổ sung vào theo từng giọt và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 15 min ở nhiệt độ -78°C và được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 15 min. Hỗn hợp này được làm ngừng bằng nước (1 ml) ở nhiệt độ 0°C, được pha loãng bằng EtOAc (50 ml), được rửa bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa (2x30 ml), làm khô (Na₂SO₄) và cô trong chân không để thu được 2-(((S)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)oxy)axetaldehyt, (150 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS M⁺ = 330.

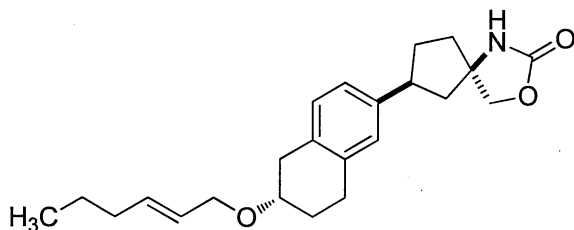
Điều chế hợp chất 38B (chất đồng phân 1) (điều kiện 1): (5R,7S)-7-(((S)-6-((Z)-hex-2-en-1-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on



(38B-chất đồng phân 1)

Dung dịch chứa butyltriphenylphosphoni bromua (116 mg, 0,364 mmol) trong THF (3 ml) ở nhiệt độ -78°C và dưới khí nitơ được bổ sung từ từ n-butyl lithi trong hexan (239 μl , 0,383 mmol) vào. Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 15 min, và sau đó, được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 min (màu cam nhạt). Dung dịch này được bổ sung 2-(((S)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)oxy)axetaldehyt (60 mg, 0,182 mmol) trong THF (3 ml) ở nhiệt độ -78°C . Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 15 min và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 h. Phản ứng này được làm ngừng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat. Phần chiết hữu cơ được rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (3x20 ml), được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng, (5R,7S)-7-((S)-6-((Z)-hex-2-en-1-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on, LC/MS $M^{+1} = 370$.

Điều chế hợp chất 38B (chất đồng phân 2) (điều kiện 2): (5R,7S)-7-((S)-6-((E)-hex-2-en-1-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on



(38B-chất đồng phân 2)

KHMDS (683 μl , 0,683 mmol) được bổ sung theo từng giọt vào dung dịch chứa 5-(butylsulfonyl)-1-phenyl-1H-tetrazol (80 mg, 0,301 mmol) và 2-(((S)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)oxy) axetaldehyt (90 mg, 0,273 mmol) trong THF (15 ml) ở nhiệt độ -78°C .

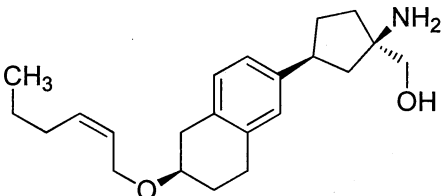
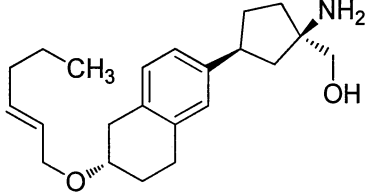
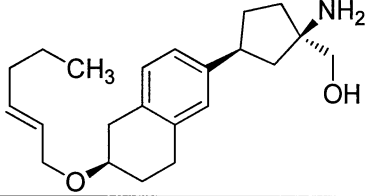
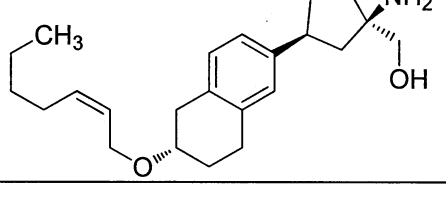
Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ này trong 2 h và được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 16 h. Tiếp theo, nước (1 ml) được bổ sung vào đồng thời làm lạnh bằng axeton-đá khô, và hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, tiếp theo bổ sung nước (10 ml), chiết bằng EtOAc (30 ml), rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (2x15 ml), nước muối (20 ml), làm khô (Na₂SO₄) và cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn, sản phẩm này được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh bằng cách sử dụng cột ISCO (12g, EtOAc/hexan =0%-40%,), để thu được (5R,7S)-7-((S)-6-((E)-hex-2-en-1-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on, 15 mg, LC/MS M⁺¹ = 370.

Ví dụ 38

Dung dịch chứa (5R,7S)-7-((S)-6-((Z)-hex-2-en-1-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (90 mg, 0,244 mmol) trong dioxan (2 ml) được bổ sung lithi hydroxit (58,3 mg, 2,436 mmol) trong nước (1 ml) và được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 16 h. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được gom lại, được làm khô bằng Na₂SO₄, cô trên máy cô quay để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng HPLC điều chế: cột Phenomenex Luna C18 5u 21,2x100 mm. Dung môi A: 10% MeOH -90% H₂O -0,1% TFA; dung môi B: 90% MeOH-10% H₂O-0,1% TFA. Thời gian gradient = 15 min. Bắt đầu B =0%, kết thúc B 100%. Thời gian dừng 25 min để thu được ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-((Z)-hex-2-en-1-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol, LC/MS M⁺¹ = 344. HPLC thời gian lưu = 8,20 min. (điều kiện L), ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,10-6,90 (m, 3H), 5,70-5,60 (m, 2H), 4,2 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,25-2,72 (m, 5H), 2,40 (m, 1H), 2,15 (m, 3H), 2,10-1,72 (m, 6H), 1,44 (m, 3H), 0,92 (t, J=7,5 Hz, 3H).

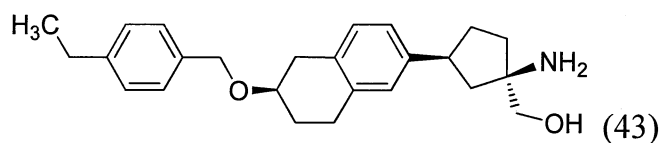
Bằng cách sử dụng quy trình chung của ví dụ 38, các hợp chất sau được điều chế.

Bảng 3

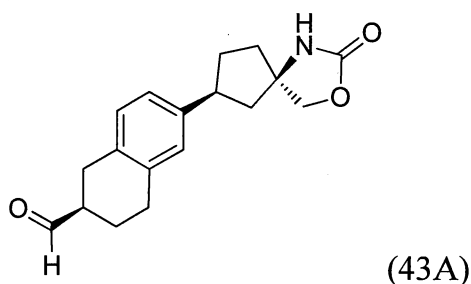
Ví dụ số	Công thức cấu trúc	MW	HPLC ret. time (min.)	Điều kiện HPLC	MS (M^{+1})	Ghi chú
39		343,5	8,21	L	344	Bước B Điều kiện 1
40		343,5	7,23	L	344	Bước B Điều kiện 2
41		343,5	7,25	L	344	Bước B Điều kiện 2
42		357,5	7,62	L	358	Bước B Điều kiện 1

Ví dụ 43

((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-((4-ethylbenzyl)oxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)xyclopentyl)methanol

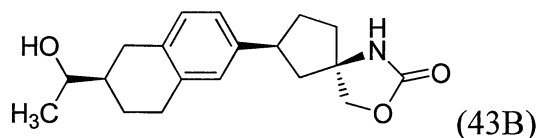


Điều chế hợp chất 43A: (R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-carbaldehyt



Dung dịch chứa oxalyl clorua (261 μ l, 2,99 mmol) trong DCM (5 ml) được khuấy dưới khí N_2 và được làm lạnh xuống nhiệt độ -78°C . Sau đó, DMSO (424 μ l, 5,97 mmol) được bổ sung vào theo từng giọt và được khuấy trong 1 h ở nhiệt độ này, dung dịch chứa (5R,7S)-7-((R)-6-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (điều chế hợp chất 51C, 600 mg, 1,991 mmol) trong DCM (3 ml)/1 ml DMSO được bổ sung vào theo từng giọt và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 min ở cùng nhiệt độ. Sau đó, TEA (1110 μ l, 7,96 mmol) được bổ sung vào theo từng giọt và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 15 min và được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 15 min nữa. Hỗn hợp này được làm ngừng bằng nước (1 ml) ở nhiệt độ 0°C , được pha loãng bằng EtOAc (50 ml), rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (2x30 ml), làm khô (Na_2SO_4), và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (25g, EtOAc/hexan = 0-100%, thời gian gradien = 15min) để thu được 500 mg sản phẩm mong muốn (R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-carbaldehyt (500 mg). LC/MS $M^{+1} = 300$.

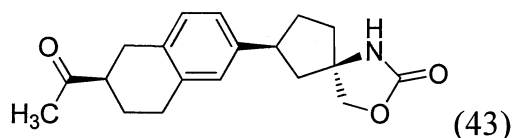
Điều chế hợp chất 43B: (5R,7S)-7-((R)-6-((S)-1-hydroxyetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on



Hỗn hợp đã khuấy chứa (R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-carbaldehyt (500 mg, 1,670 mmol) và THF (5 ml) được bổ sung dung dịch chứa metylmagie bromua (2227 μ l, 6,68 mmol) (3M trong dietyl ete) theo từng giọt ở nhiệt độ -78°C . Dung dịch này được làm ấm dần đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm dưới khí nitơ. Phản ứng này được làm ngừng bằng nước ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (30 ml), được rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (2x30 ml), nước muối (20 ml), làm khô (Na_2SO_4) và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (25g, EtOAc/hexan = 0-100%, thời gian gradien = 12,5min) để thu được (5R,7S)-7-((R)-6-((S)-1-

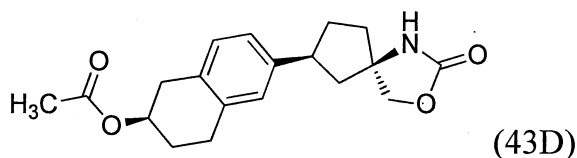
hydroxyetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (460 mg). LC/MS $M^{+1} = 316$.

Điều chế hợp chất 43C: (5R,7S)-7-((R)-6-axetyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on



Dung dịch chứa oxalyl clorua (511 μ l, 5,83 mmol) trong DCM (5 ml) được khuấy dưới khí N_2 và được làm lạnh xuống nhiệt độ $-78^\circ C$. Sau đó, DMSO (621 μ l, 8,75 mmol) được bổ sung vào theo từng giọt và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 h ở nhiệt độ $-78^\circ C$. Dung dịch chứa (5R,7S)-7-((R)-6-((S)-1-hydroxyetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (460 mg, 1,458 mmol) trong DCM (3 ml) được bổ sung vào theo từng giọt và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 min. ở nhiệt độ $-78^\circ C$. Sau đó, TEA (1220 μ l, 8,75 mmol) được bổ sung vào theo từng giọt và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 15 min và được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 15 min. Hỗn hợp này được làm ngừng bằng nước (1 ml) ở nhiệt độ $0^\circ C$, pha loãng bằng EtOAc (50 ml), rồi được rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (2x30 ml), làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (25g, EtOAc/hexan = 0-100%, thời gian gradien = 15min) để thu được hợp chất mong muốn (5R,7S)-7-((R)-6-axetyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (239 mg). LC/MS $M^{+1} = 314$.

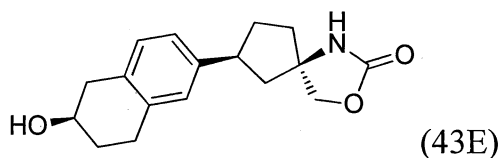
Điều chế hợp chất 43D: (R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl axetat



Dung dịch chứa (5R,7S)-7-((R)-6-axetyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (220 mg, 0,702 mmol) trong DCM (4 ml) được

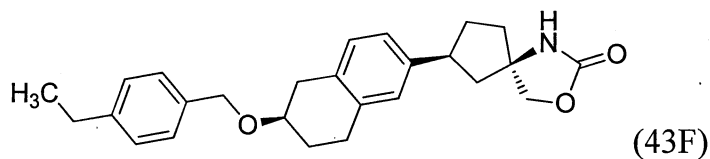
bổ sung m-CPBA 77% (315 mg, 1,404 mmol) theo từng phần. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 60 h trước khi nó được rửa bằng dung dịch nước NaOH 0,2 N (10 ml). Dung dịch rửa được chiết trở lại bằng DCM (2 x 15 ml). Các phần chiết hữu cơ gộp lại được làm khô bằng Na₂SO₄ và dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (12g, EtOAc/hexan = 0-60%, thời gian gradien = 15min) để thu được sản phẩm mong muốn (R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl axetat (220 mg). LC/MS M⁺ = 330.

Điều chế hợp chất 43E: (5R,7S)-7-((R)-6-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on



Dung dịch chứa (R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl axetat (200 mg, 0,607 mmol) trong MeOH (2 ml) được bổ sung natri hydroxit (1822 μ l, 1,822 mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h. Hỗn hợp này được thấm trong EtOAc (20 ml), được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (10 ml) và nước muối (10 ml), được làm khô (Na₂SO₄) và cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn, sản phẩm này được sử dụng cho bước tiếp theo dưới dạng (5R,7S)-7-((R)-6-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (165 mg). LC/MS M⁺ = 288.

Điều chế hợp chất 43F: (5R,7S)-7-((R)-6-((4-ethylbenzyl)oxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on



(5R,7S)-7-((R)-6-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (15 mg, 0,052 mmol) được hòa tan trong nitrometan

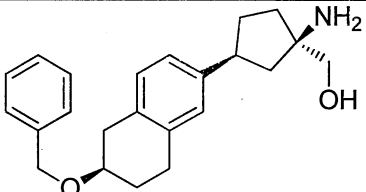
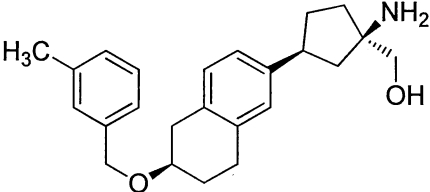
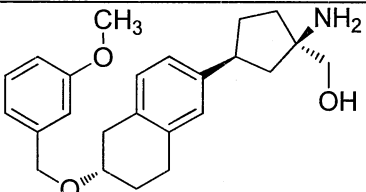
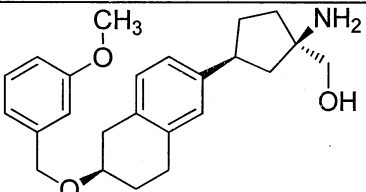
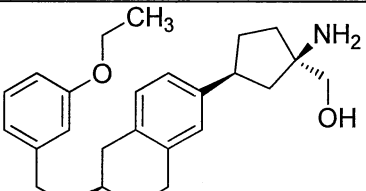
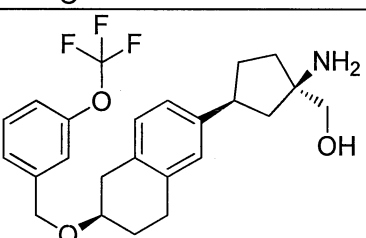
khan (1,5 ml) trong ống khô dung tích 8 ml. Sắt (III) clorua khan (2 mg, 0,012 mmol), 4-ethylbenzaldehyt (14,01 mg, 0,104 mmol) và triethylsilan (12,14 mg, 0,104 mmol) được bổ sung vào và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h. Tiếp theo, 10 ml nước được bổ sung vào và lớp nước được chiết bằng DCM (2x15 ml). Các lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối và làm khô (Na_2SO_4). Hỗn hợp này được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh gradien (0-60 % EtOAc trong hexan, cột ISCO 12g) thu được sản phẩm mong muốn (5R,7S)-7-((R)-6-((4-ethylbenzyl)oxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (18 mg). LC/MS $M^{+1} = 406$.

Ví dụ 43

(5R,7S)-7-((R)-6-((4-ethylbenzyl)oxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (20 mg, 0,049 mmol) được trộn với lithi hydroxit hydrat (31,0 mg, 0,740 mmol) trong 1,4-dioxan (2 ml) và nước (0,5 ml), hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 100°C qua đêm dưới khí N_2 . Dung dịch này được cô trong chân không và cặn được hòa tan trong DCM (40 ml), được rửa bằng nước (15 ml) và nước muối (10 ml), làm khô (Na_2SO_4) và cô. Chất rắn được trộn với MeCN (2 ml), dung môi được loại bỏ, và chất rắn này được làm khô trong chân không qua đêm để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng HPLC điều chế. Phenomenex Luna C 18 5u (21,2x150 mm), dung môi A: 10% MeOH-90% H_2O -0,1% TFA; dung môi B: 90% MeOH-10% H_2O -0,1% TFA, bắt đầu B% = 0, kết thúc %B = 100. Thời gian gradien 15 min, thời gian dừng 20 min để thu được ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-((4-ethylbenzyl)oxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl) xyclopentyl) metanol (15 mg). LC/MS $M^{+1} = 380$. HPLC $R_t = 7,61$ (điều kiện L). ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,35-7,25 (m, 2H), 7,23-7,15 (m, 2H), 7,06-6,94 (m, 3H), 4,66-4,55 (m, 2H), 3,94-3,83 (m, 1H), 3,57-3,41 (m, 2H), 3,12-2,88 (m, 3H), 2,84-2,59 (m, 4H), 2,26-1,66 (m, 7H), 1,59-1,46 (m, 1H), 1,29-1,17 (m, 3H).

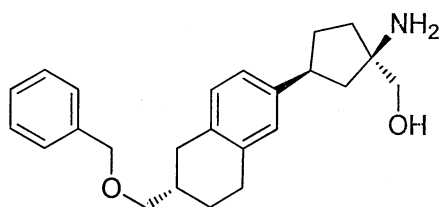
Các hợp chất ví dụ trong Bảng 4 được điều chế theo quy trình chung của ví dụ 43.

Bảng 4

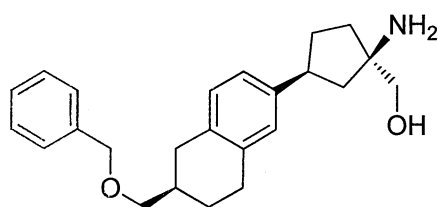
Ví dụ số	Công thức cấu trúc	MW	HPLC ret. time (min.)	Điều kiện HPLC	MS (M ⁺)
44		351,49	6,70	L	352
45		365,51	8,17	L	366
46		381,51	6,82	L	382
47		381,51	6,82	L	382
48		395,54	7,10	L	396
49		435,48	8,82	L	436

Các ví dụ 50 và 51

((1R,3S)-1-amino-3-(6-((benzyloxy)metyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl) xyclopentyl)metanol

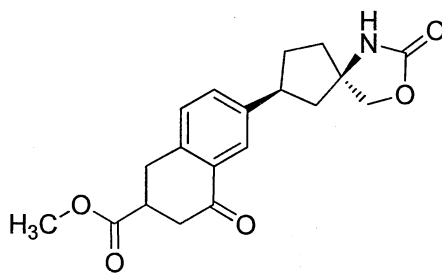


(50)



(51)

Điều chế hợp chất 50A: Metyl 4-oxo-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-carboxylat



(50A)

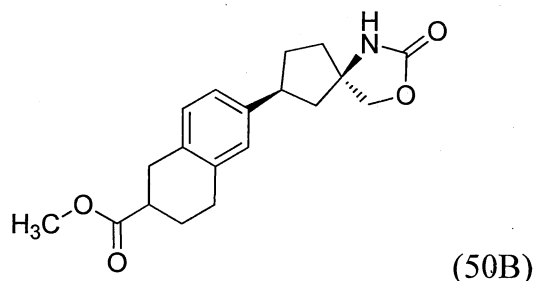
Hỗn hợp gồm kali cacbonat (523 mg, 3,78 mmol), (5R,7S)-7-(4-bromophenyl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (800 mg, 2,70 mmol), axit itaconic (457 mg, 3,51 mmol), và axetonitril (8 ml) được bổ sung nước (2,4 ml). Hỗn hợp này được khuấy đến khi sự thoát khí cacbon dioxid dừng lại và sau đó, được sục bằng khí nitơ trong 3 min. Sau khi paladi(II) axetat (30,3 mg, 0,135 mmol) và tri-*o*-tolylphosphin (82 mg, 0,270 mmol) được bổ sung vào, hỗn hợp này được sục bằng khí nitơ trong 3 min nữa. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 20 h và sau đó, cô. Cặn được trộn với nước (40 ml), được bazơ hóa bằng kali cacbonat và lọc. Phần dịch lọc được rửa bằng dietyl ete (2 x 15), được axit hóa đến độ pH xấp xỉ 2 bằng dung dịch nước axit clohydric 6N. Chất rắn được tách ra và dung dịch nước này được chiết bằng hỗn hợp gồm THF/EtOAc (3:1) (4 x 10 ml). Chất rắn và các phần dịch chiết được gộp lại và được cô. LC/MS $[M - H_2O]^{+1} = 328$.

Cặn được trộn với THF (5 ml), etyl axetat (5 ml), metanol (20 ml), và Pd/C 10% (400 mg, 0,376 mmol) và được hydro hóa dưới bầu khí hydro qua đêm. Chất xúc tác được lọc qua màng lọc và được rửa bằng metanol. Phần dịch lọc được cô và được làm đông khô để thu được chất rắn. LC/MS $[M - H_2O]^{+1} = 330$.

Chất rắn này được trộn với dung dịch axit sunfuric 98% (15 ml, 281 mmol). Dung dịch trong được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 h. Metanol (8 ml, 198 mmol) được bổ sung vào một cách từ từ kết hợp làm lạnh bằng bể nước.

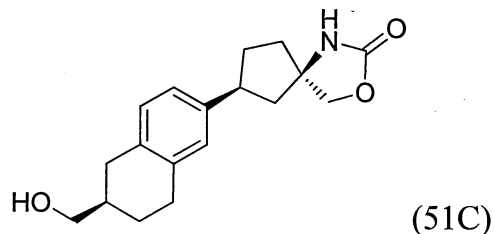
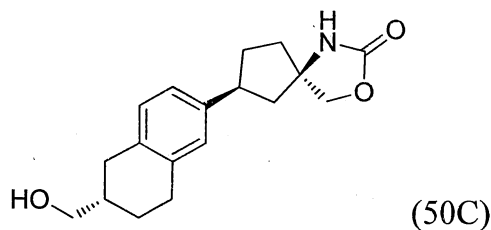
Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h trước khi được rót lên trên đá (150 g). Hỗn hợp này được chiết bằng ethyl axetat (4 x 40 ml). Các phần chiết ethyl axetat gộp lại được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (20 ml), làm khô bằng natri sulfat khan, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (cột silicagel 24g, gradien rửa giải từ 10 đến 100% ethyl axetat trong hexan) thu được methyl 4-oxo-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-carboxylat (440 mg, 1,281 mmol). LC/MS $M^{+1} = 344$.

Điều chế hợp chất 50B: Methyl 6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-carboxylat



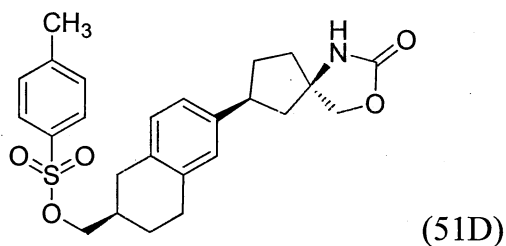
Hỗn hợp gồm methyl 4-oxo-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-carboxylat (440 mg, 1,281 mmol), MeOH (15 ml), axit axetic (1,5 ml), và Pd/C 10% (200 mg, 0,188 mmol) được hydro hóa dưới bầu khí hydro trong khoảng thời gian hai ngày. Hỗn hợp này được lọc qua màng lọc. Phần dịch lọc được cô để thu được methyl 6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-carboxylat (337 mg, 1,023 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS $M^{+1} = 330$.

Điều chế các hợp chất 50C và 51C: (5R,7S)-7-(6-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on



Hỗn hợp gồm methyl 6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-carboxylat (337 mg, 1,023 mmol), tetrahydrofuran khan (3 ml), và dung dịch THF chứa lithi bohđrua 2N (2,56 ml, 5,12 mmol) được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 4 h. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào một cách từ từ ở nhiệt độ 0°C để làm ngừng phản ứng. Nước và etyl axetat được bổ sung vào. Dung dịch nước được chiết bằng etyl axetat. Các dung dịch etyl axetat gộp lại được làm khô bằng natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm để thu được (5R,7S)-7-(6-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (300 mg, 0,995 mmol). LC/MS $M^{+1} = 302$. Tách bằng SFC không đối xứng (AD-H (0,46x25cm), 45% MeOH trong CO₂, 3 ml/min, 220 nm, 35°C) thu được các chất đồng phân đối ảnh 50C và 51C dưới dạng các chất rắn màu trắng. Chất đồng phân 50C: (5R,7S)-7-((S)-6-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on. Chất đồng phân 51C: (5R,7S)-7-((R)-6-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on. Mỗi chất đồng phân đối ảnh được chuyển hóa độc lập thành các chất dẫn xuất như được minh họa dưới đây.

Điều chế hợp chất 51D: ((R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat



(5R,7S)-7-((R)-6-(hydroxymethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (chất đồng phân đối ảnh 51C; 690 mg, 2,289 mmol) được hòa tan trong pyridin khô (5 ml) và p-toluensulfonyl clorua (1309 mg, 6,87 mmol) được bổ sung vào theo một phần. Hỗn hợp thu được được cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 h. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được hòa tan trong metylen clorua và metanol. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (cột silicagel 40g, gradien rửa giải từ 20 đến 100% etyl axetat trong hexan) thu được ((R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat (860 mg, 1,888 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS $M^{+1} = 456$.

Ví dụ 51

Hỗn hợp đã khuấy chứa rượu benzylic (0,031 ml, 0,296 mmol) và dung dịch THF chứa kali tert-butoxit 1N (0,263 ml, 0,263 mmol) được bổ sung ((R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat (15 mg, 0,033 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 70°C dưới khí nitơ qua đêm. Hỗn hợp này được cô. Cặn được trộn với nước (0,5 ml), lithi hydroxit monohydrat (28 mg, 0,66 mmol), và dioxan (1 ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 100°C dưới khí nitơ trong 7 h và ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (4 x 1 ml) và các phần chiết etyl axetat gộp lại được làm khô và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế thông qua LC/MS điều chế với các điều kiện sau: Cột: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, hạt 5- μ m; cột bảo vệ: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, hạt 5- μ m; pha động A: axetonitril:nước tỷ lệ 5:95 với 10-mM amoni axetat; pha động B: axetonitril:nước tỷ lệ 95:5 với 10 mM amoni axetat; gradien: 15-100% B trong 15 phút, sau đó, 5-phút giữ ở 100% B; tốc độ dòng: 20 ml/min. Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được gộp lại và được làm khô để thu được

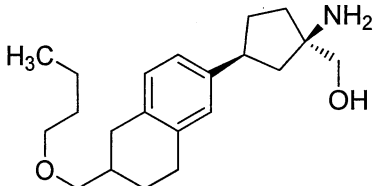
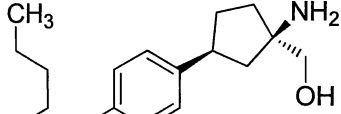
((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-((benzyloxy)methyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol (8,0 mg, 0,022 mmol) dưới dạng chất rắn. HPLC thời gian lưu = 1,66 min (điều kiện A) LC/MS $M^{+1} = 366$. ^1H NMR (500 MHz, metanol- d_4) δ 7,38-7,34 (m, 4H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,03-6,96 (m, 3H), 4,56 (s, 2H), 3,56-3,44 (m, 4H), 3,08-2,97 (m, 1H), 2,87 (dd, $J=15,9$, 4,5 Hz, 1H), 2,83-2,77 (m, 2H), 2,47 (dd, $J=16,3$, 10,9 Hz, 1H), 2,26 (dd, $J=12,9$, 7,4 Hz, 1H), 2,16-1,98 (m, 3H), 1,98-1,86 (m, 1H), 1,84-1,69 (m, 2H), 1,61-1,53 (m, 1H), 1,51-1,40 (m, 1H).

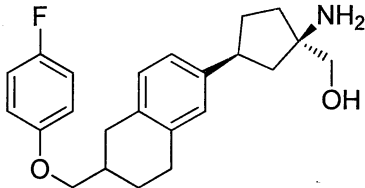
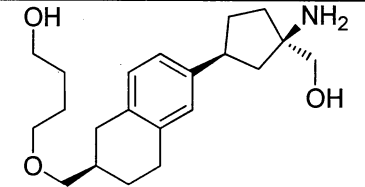
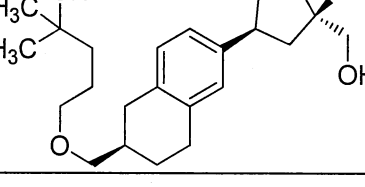
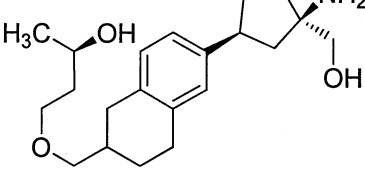
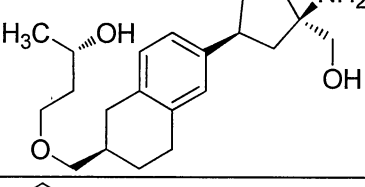
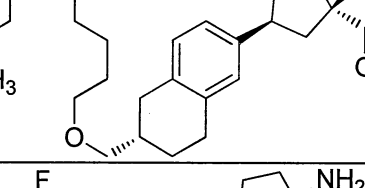
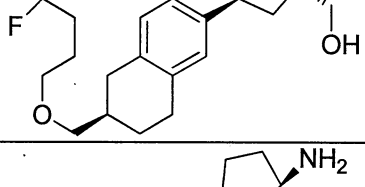
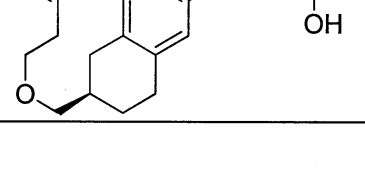
Ví dụ 50

Hợp chất ví dụ 50 được điều chế từ chất đồng phân 50C: (5R,7S)-7-((S)-6-(hydroxymethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on bằng cách sử dụng các quy trình của bước D và bước E. HPLC thời gian lưu = 1,65 min (điều kiện A); LC/MS $M+1 = 366$. ^1H NMR (500 MHz, metanol- d_4) δ 7,62 (s, 1H), 7,34-7,38 (m, 3H), 7,30 (dq, $J=8,8$, 4,2 Hz, 1H), 7,04-6,96 (m, 3H), 4,56 (s, 2H), 3,61-3,50 (m, 2H), 3,48 (d, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,10-2,98 (m, 1H), 2,88 (dd, $J=16,3$, 4,5 Hz, 1H), 2,83-2,76 (m, 2H), 2,47 (dd, $J=16,3$, 10,4 Hz, 1H), 2,33 (dd, $J=13,4$, 7,4 Hz, 1H), 2,17-1,99 (m, 3H), 1,99-1,79 (m, 3H), 1,66 (t, $J=12,4$ Hz, 1H), 1,51-1,39 (m, 1H).

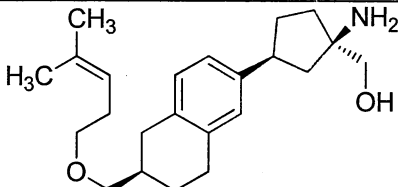
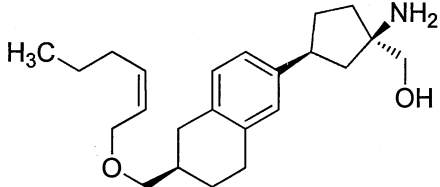
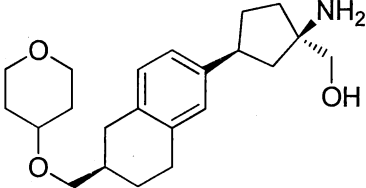
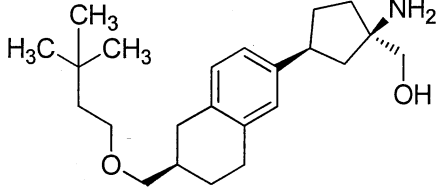
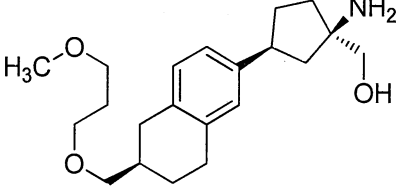
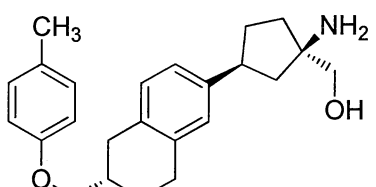
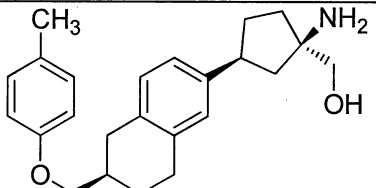
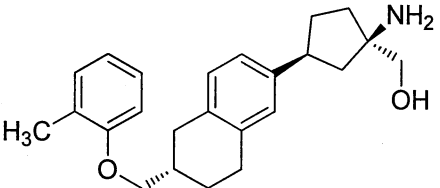
Các hợp chất ví dụ trong Bảng 5 được điều chế theo các quy trình chung của các ví dụ 50 và 51.

Bảng 5

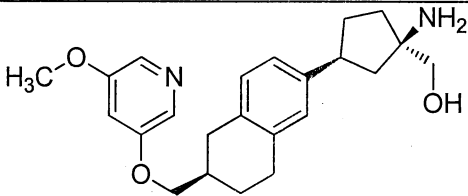
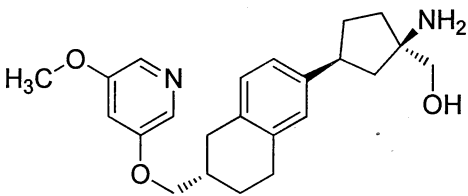
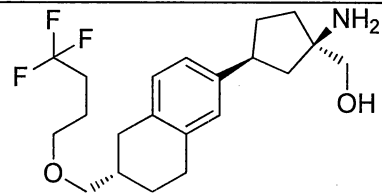
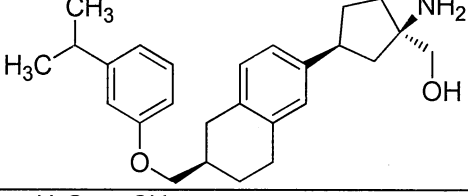
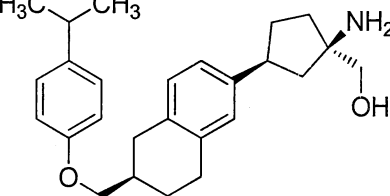
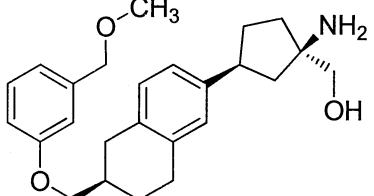
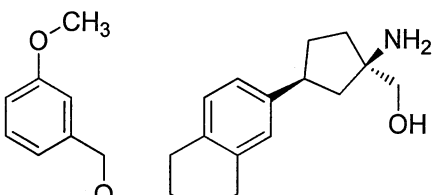
Ví dụ số	Công thức cấu trúc	MW	HPLC ret. time (min.)	Điều kiện HPLC	MS (M^{+1})	Ghi chú
52		331,5	1,68	A	332	Chất đồng phân 1
53		331,5	3,09	A	332	Chất đồng phân 2
54		345,5	1,85	A	346	Chất đồng phân 1

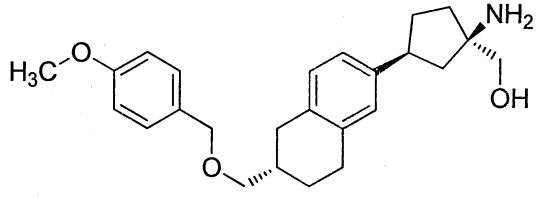
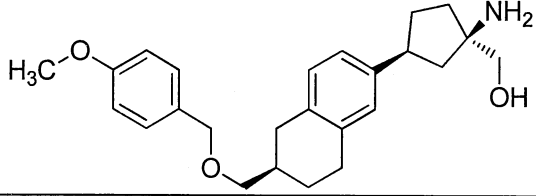
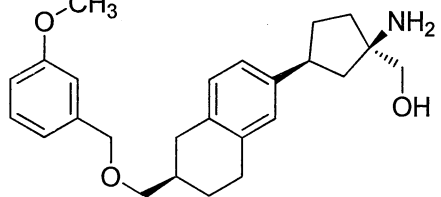
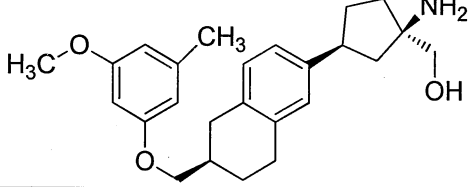
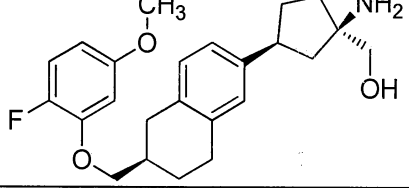
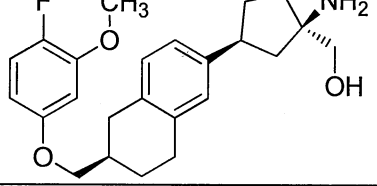
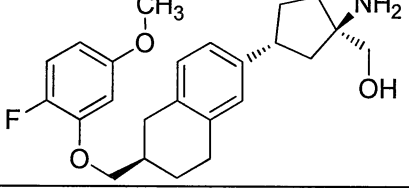
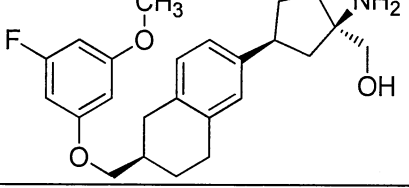
55		345,5	1,85	A	346	Chất đồng phân 2
56		369,5	1,68	A	370	Chất đồng phân 1
57		369,5	3,18	A	370	Chất đồng phân 2
58		347,5	1,06	A	348	Chất đồng phân 1
59		361,5	1,18	A	362	Chất đồng phân 1
60		347,5	1,07	A	348	Chất đồng phân 1
61		347,5	1,07	A	348	Chất đồng phân 2
62		347,5	1,07	A	348	Chất đồng phân 1
63		415,7	2,51	A	416	
64		385,5	1,39	A	386	
65		329,5	6,62	L	330	

66		343,5	6,97	L	344	
67		343,5	7,15	L	344	
68		343,5	7,17	L	344	
69		343,5	7,11	L	344	
70		345,5	3,25	C	346	
71		347,5	5,60	L	348	
72		351,5	8,26	L	353	Điều chế hợp chất (6S)-50D được sử dụng
73		357,5	7,83	L	358	

74		357,5	7,65	L	358	
75		357,5	7,73	L	358	
76		359,5	6,50	L	360	
77		359,6	3,33	C	360	
78		361,5	5,97	L	362	
79		365,5	7,64	L	366	Điều chế hợp chất (6S)-50D được sử dụng
80		365,5	8,78	L	366	
81		365,5	7,76	L	366	Điều chế hợp chất (6S)-50D được sử dụng

82		365,5	8,84	L	366	
83		365,5	8,75	L	366	
84		369,5	5,09	L	370	
85		371,5	6,89	L	372	
86		371,5	6,80	L	372	
87		373,5	6,97	L	374	
88		379,5	7,51	L	380	
89		381,5	2,88	C	382	
90		381,5	3,01	C	382	

91		382,5	4,23	L	383	
92		382,5	4,22	L	383	Điều chế hợp chất (6S)-50D được sử dụng
93		385,5	2,96	C	386	
94		393,6	8,49	L	394	
95		393,6	8,58	L	394	
96		395,5	6,98	L	396	
97		395,5	7,11	L	396	Điều chế hợp chất (6S)-50D được sử dụng

98		395,5	7,03	L	396	Điều chế hợp chất (6S)-50D được sử dụng
99		395,5	6,97	L	396	
100		395,5	7,07	L	396	
101		395,5	7,56	L	396	
102		399,5	6,50	L	360	
103		399,5	8,21	L	400	
104		399,5	7,12	L	400	
105		399,5	7,56	L	400	

106		399,5	7,04	L	400	
107		399,6	7,72	L	400	
108		399,6	7,82	L	400	
109		408,6	5,50	L	409	
110		411,5	2,86	C	412	
111		413,6	2,34	A	414	
112		413,6	2,15	A	414	
113		416,0	8,77	L	416	
114		416,0	7,63	L	416	

115		416,0	7,25	L	416	
116		415,9	8,02	L	416	
117		417,5	3,11	C	418	
118		422,6	5,88	L	523	
119		423,5	7,14	L	424	
120		435,5	8,26	L	436	
121		436,6	6,21	L	437	
122		437,6	3,64	C	438	
123		439,5	7,89	L	440	

124		464,7	6,93	L	465	
125		464,7	6,99	L	465	

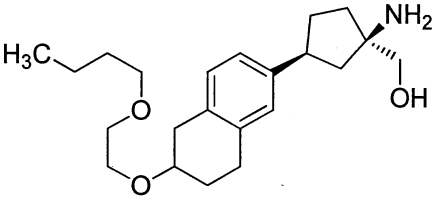
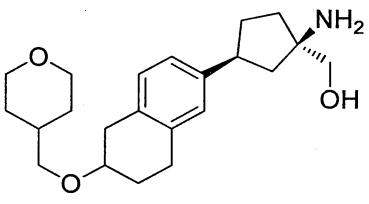
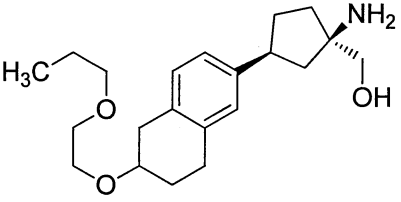
Các hợp chất ví dụ trong Bảng 6 được điều chế theo các quy trình chung của các ví dụ 50 và 51.

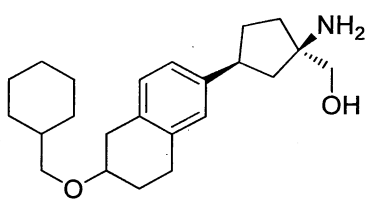
Bảng 6

Ví dụ số	Công thức cấu trúc	MW	HPLC ret. time (min.)	Điều kiện HPLC	MS (M^{+1})	Ghi chú
126		333,5	0,28	A	334	Chất đồng phân 1
127		333,5	0,25	A	334	Chất đồng phân 2
128		361,5	0,44	A	362	Chất đồng phân 1
129		361,5	0,66	A	362	Chất đồng phân 2

Các hợp chất ví dụ trong Bảng 7 được điều chế theo các quy trình chung của các ví dụ 30 và 31.

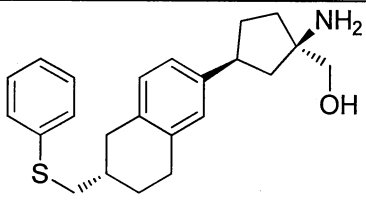
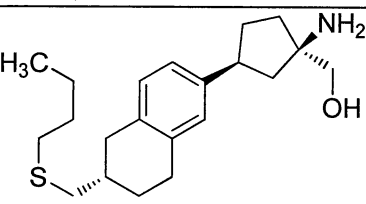
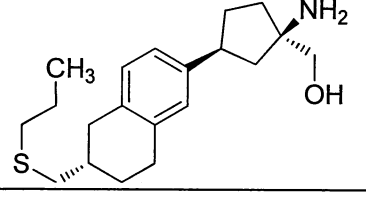
Bảng 7

Ví dụ số	Công thức cấu trúc	MW	HPLC ret. time (min.)	Điều kiện HPLC	MS (M^{+1})	Ghi chú
130		361,5	7,41	L	362	Chất đồng phân 1
131		361,5	7,46	L	362	Chất đồng phân 2
132		359,2	6,18	L	360	Chất đồng phân 1
133		359,2	6,20	L	360	Chất đồng phân 2
134		347,5	7,14	L	348	Chất đồng phân 1
135		347,5	6,80	L	348	Chất đồng phân 2

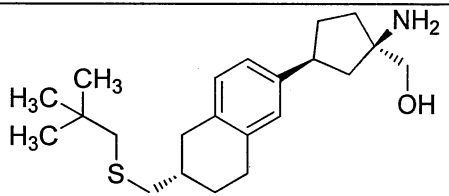
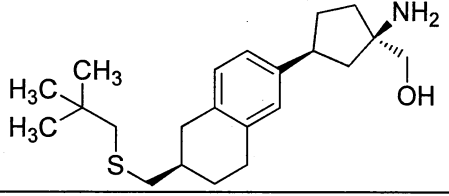
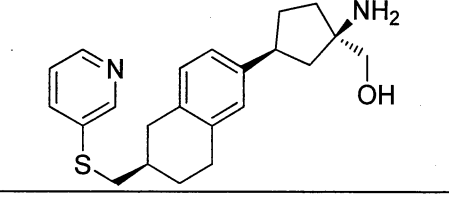
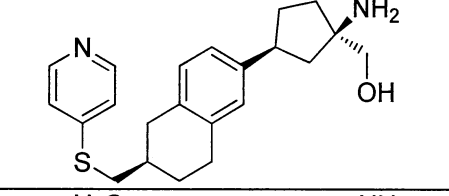
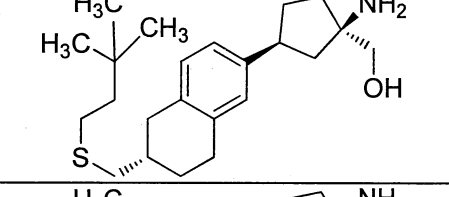
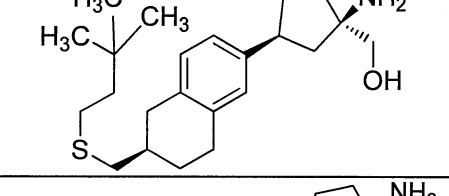
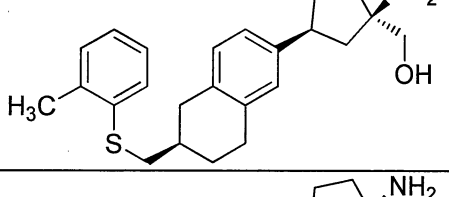
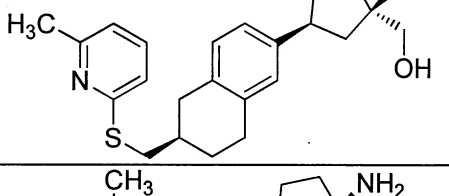
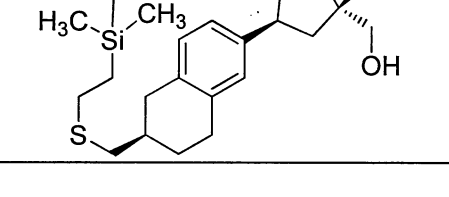
136		357,5	8,07	L	358	Chất đồng phân 1
137		357,5	8,97	L	358	Chất đồng phân 2

Các hợp chất ví dụ trong Bảng 8 được điều chế theo các quy trình chung của các ví dụ 50 và 51.

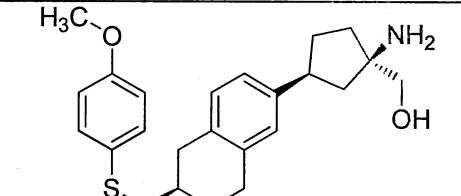
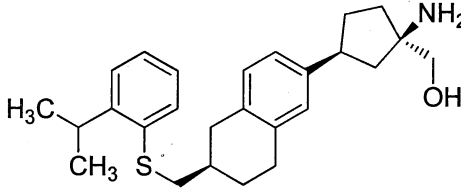
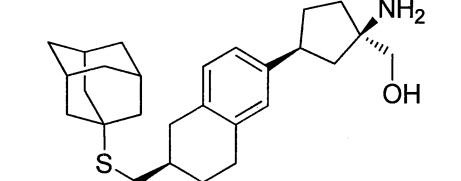
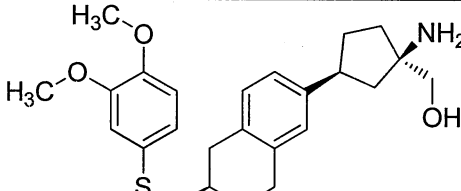
Bảng 8

Ví dụ số	Công thức cấu trúc	MW	HPLC ret. time (min.)	Điều kiện HPLC	MS (M^{+1})	Ghi chú
138		367,5	1,72	A	368	Chất đồng phân 1
139		367,5	1,73	A	368	Chất đồng phân 2
140		347,6	1,53	A	348	Chất đồng phân 1
141		347,6	1,53	A	348	Chất đồng phân 2
142		333,5	3,15	C	334	

143		333,5	3,12	C	334	
144		347,6	3,30	C	348	
145		347,6	8,91	L	348,1	Chất đồng phân 1
146		347,6	8,90	L	348,1	Chất đồng phân 2
147		367,6	8,56	L	368,1	Chất đồng phân 1
148		367,6	8,55	L	368,1	Chất đồng phân 2
149		347,6	3,26	C	348	
150		361,6	2,05	A	362	
151		361,6	3,43	C	362	
152		361,6	3,43	C	362	
153		361,6	3,49	C	362	

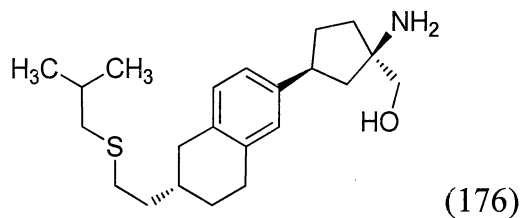
154		361,6	3,47	C	362	
155		361,6	3,40	C	362	
156		368,5	2,42	C	369	
157		368,5	1,66	C	369	
158		375,6	3,59	C	376	
159		375,6	3,49	C	376	
160		381,6	3,40	C	382	
161		382,6	2,13	C	283	
162		391,7	2,03	A	392	

163		395,6	3,38	C	396	
164		395,6	3,36	C	396	
165		395,6	3,63	C	396	
166		396,6	0,99	A	397	
167		396,6	1,79	C	397	
168		397,6	1,36	A	398	
169		397,6	2,56	C	398	
170		397,6	3,05	C	398	
171		397,6	3,21	C	398	

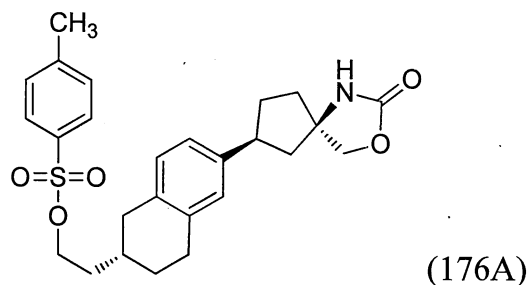
172		397,6	3,21	C	398	
173		409,6	3,58	C	410	
174		425,7	2,16	A	426	
175		427,6	3,03	C	428	

Ví dụ 176

((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(2-(isobutylthio)ethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl) cyclopentyl)metanol



Điều chế hợp chất 176A: 2-((S)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethyl 4-metylbenzensulfonat



((5R,7S)-7-((S)-6-(2-hydroxyethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (130 mg, 0,412 mmol) được hòa tan trong pyridin khô

(1 ml) và p-toluensulfonyl clorua (236 mg, 1,236 mmol) được bổ sung vào theo một phần. Hỗn hợp thu được được phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được hòa tan trong DCM và được nạp lên trên cột. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (0->100% etyl axetat trong DCM) thu được 2-((S)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl) etyl 4-metylbenzensulfonat (169 mg, 0,360 mmol) dưới dạng chất rắn. HPLC thời gian lưu = 3,46 min (điều kiện C); LC/MS $M^{+1} = 470$.

Ví dụ 176

Hỗn hợp đã khuấy chứa isobutylmercaptan (0,021 ml, 0,192 mmol), 2-((S)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)etyl 4-metylbenzensulfonat (30 mg, 0,064 mmol), và dioxan (0,5 ml) được bổ sung dung dịch nước NaOH 2N (0,096 ml, 0,192 mmol) ở nhiệt độ 0°C dưới khí nitơ. Hỗn hợp thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 15 min và ở nhiệt độ 60°C trong 6 h. Tiếp theo, dung dịch nước NaOH 2N (0,639 ml, 1,278 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 90°C dưới khí nitơ qua đêm. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (4 x 1 ml) và các phần chiết etyl axetat gộp lại được làm khô (Na_2SO_4) và cô. Tinh chế bằng cách sử dụng HPLC pha đảo (Phenomenex Luna 5 μ 30 x 100 mm (Axia); gradien trong 8 min từ 30 đến 100% dung môi B; dung môi A: 10% MeOH: 90% H_2O : 0,1% TFA; dung môi B: 90% MeOH, 10% H_2O , 0,1% TFA), cô, bazơ hóa bằng dung dịch nước NaOH 2N và chiết bằng etyl axetat thu được ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(2-(isobutylthio)etyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol (22 mg, 0,057 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. HPLC thời gian lưu = 3,39 min (điều kiện C); LC/MS $M^{+1} = 362$. ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,10-6,87 (m, 3H), 3,57-3,38 (m, 2H), 3,15-2,96 (m, 1H), 2,92-2,75 (m, 3H), 2,68-2,58 (m, 2H), 2,48-2,37 (m, 3H), 2,29 (dd, $J=13,1, 7,5$ Hz, 1H), 2,15-2,02 (m, 1H), 2,00-1,37 (m, 10H), 1,02 (d, $J=6,6$ Hz, 6H).

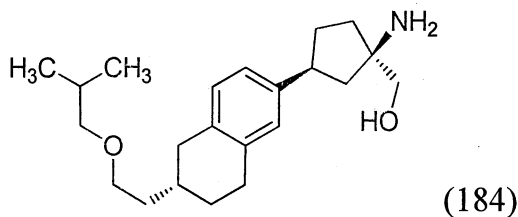
Các hợp chất ví dụ trong Bảng 9 được điều chế theo quy trình chung của ví dụ 176.

Bảng 9

Ví dụ số	Công thức cấu trúc	MW	HPLC ret. time (min.)	Điều kiện HPLC	MS (M^{+1})	Ghi chú
177		333,5	3,04	C	334	
178		333,5	3,12	C	334	
179		347,6	3,24	C	348	
180		347,6	3,25	C	348	
181		347,6	3,24	C	348	
182		347,6	3,29	C	348	
183		361,6	3,41	C	362	

Ví dụ 184

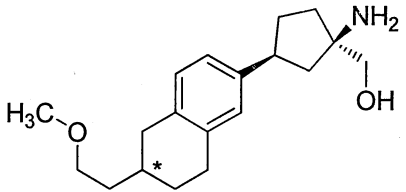
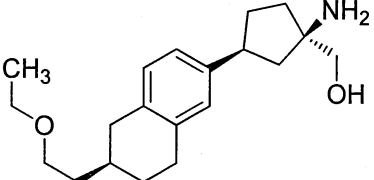
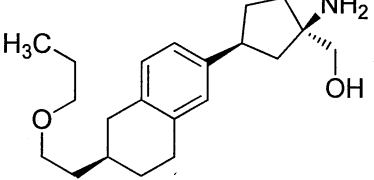
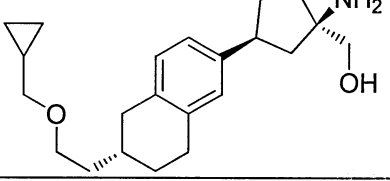
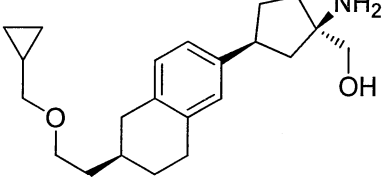
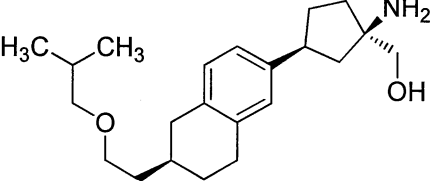
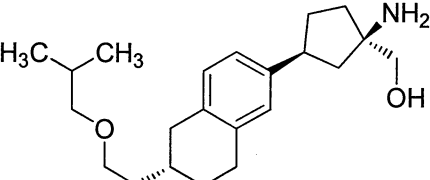
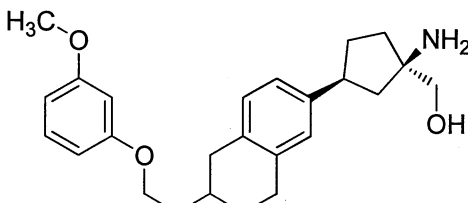
((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(2-isobutoxyethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)cyclopentyl)methanol



Hỗn hợp đã khuấy chứa 2-metylpropan-1-ol (0,3 ml, 3,25 mmol) và 2-((S)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)etyl 4-metylbenzensulfonat (40 mg, 0,085 mmol) được bổ sung dung dịch THF chứa kali tert-butoxit 1N (0,852 ml, 0,852 mmol) ở nhiệt độ 0°C dưới khí nitơ. Hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 70°C trong 6 hr trước khi dung dịch nước NaOH 2 N (0,426 ml, 0,852 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được cô để loại bỏ THF. Dioxan (0,5 ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 90°C dưới khí nitơ qua đêm. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (4 x 1 ml). Các phần chiết etyl axetat gộp lại được làm khô (Na₂SO₄) và cô. Tinh chế bằng cách sử dụng HPLC pha đảo (Phenomenex Luna 5u 30 x 100 mm (Axia); gradien trong 8 min từ 30 đến 100% dung môi B; dung môi A: 10% MeOH: 90% H₂O: 0,1% TFA; dung môi B: 90% MeOH, 10% H₂O, 0,1% TFA), cô, bazơ hóa bằng dung dịch NaOH 2N, và chiết bằng etyl axetat thu được ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(2-isobutoxyetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol (27 mg, 0,076 mmol) dưới dạng chất rắn. HPLC thời gian lưu = 3,41 min (điều kiện C); LC/MS M⁺ = 346. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,00-6,94 (m, 3H), 3,52 (t, J=6,7 Hz, 2H), 3,45 (br, 2H), 3,18 (d, J=6,8 Hz, 2H), 3,08-2,96 (m, 1H), 2,88-2,75 (m, 3H), 2,41 (dd, J=16,4, 10,5 Hz, 1H), 2,26 (dd, J=13,2, 7,9 Hz, 1H), 2,11-2,00 (m, 1H), 1,99-1,34 (m, 10H), 0,90 (d, J=6,6 Hz, 6H).

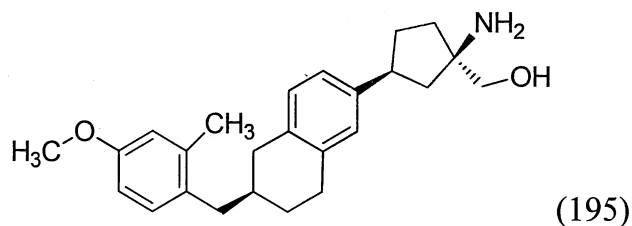
Các hợp chất ví dụ trong Bảng 10 được điều chế theo quy trình chung của ví dụ 184.

Bảng 10

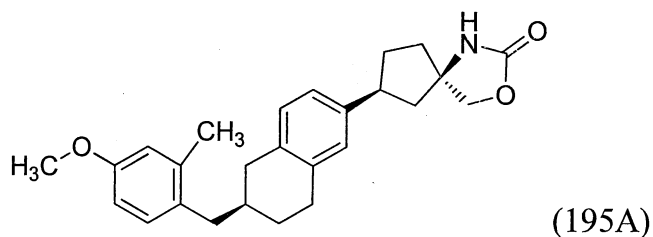
Ví dụ số	Công thức cấu trúc	MW	HPLC ret. time (min.)	Điều kiện HPLC	MS (M^{+1})	Ghi chú
185		303,4	5,58	L	304	
186		303,4	5,57	L	304	
187		317,5	6,28	L	318	
188		331,5	7,11	L	332	
189		343,5	2,94	C	344	
190		343,5	2,83	C	344	
191		345,5	3,22	C	346	
192		345,5	3,41	C	346	
193		395,5	7,50	L	396	Chất đồng phân 1
194		395,5	7,50	L	396	Chất đồng phân 2

Ví dụ 195

((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(4-metoxi-2-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol



Điều chế hợp chất 195A: (5R,7S)-7-((S)-6-(4-metoxi-2-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on



Dung dịch chứa ((R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat (35 mg, 0,077 mmol) và đồng(I) bromua (33,1 mg, 0,230 mmol) trong THF (3 ml) được bổ sung (4-metoxi-2-metylphenyl)magie bromua (4610 μ l, 2,305 mmol) ở nhiệt độ -78°C . Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C và được để ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 16 h. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được gom lại, được làm khô bằng Na_2SO_4 , cô trên máy cô quay để thu được (5R,7S)-7-((S)-6-(4-metoxi-2-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (20 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS $M^{+1} = 406$.

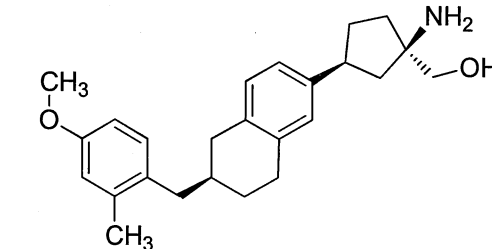
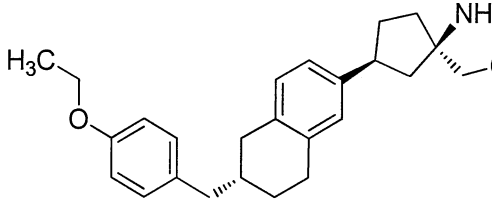
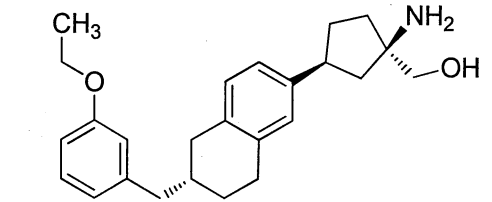
Ví dụ 195

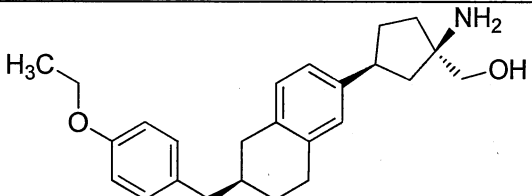
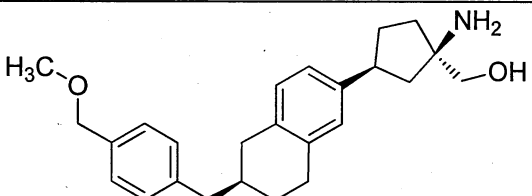
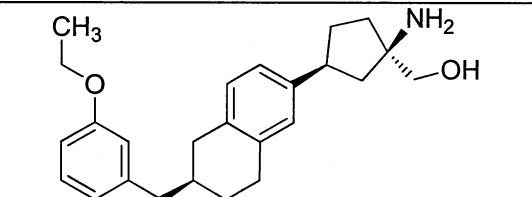
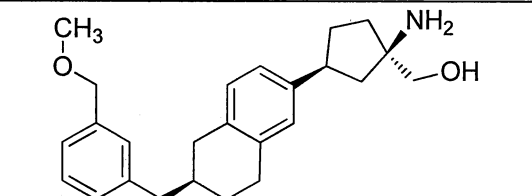
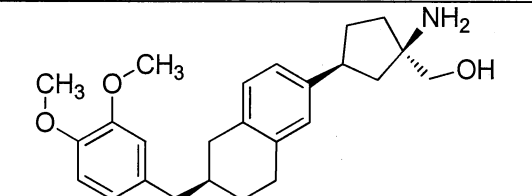
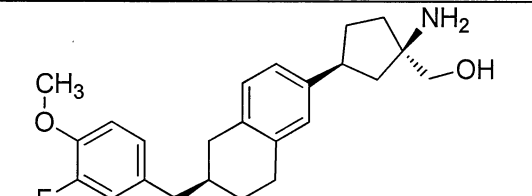
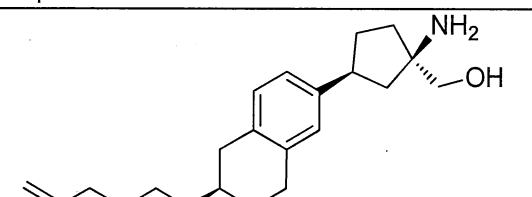
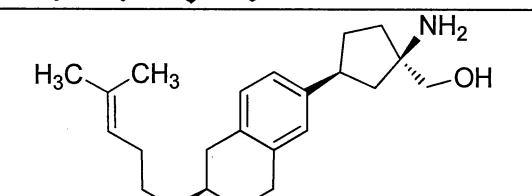
Dung dịch chứa (5R,7S)-7-((S)-6-(4-metoxi-2-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (20 mg, 0,049 mmol) trong dioxan (3 ml) và nước (1 ml) được bổ sung LiOH (11,81 mg, 0,493 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 16 h để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế trên HPLC điều chế. Các điều kiện HPLC:

cột Phenomenex Luna 5 micron C18 (21,2 x 100 mm); MeOH (0,1% TFA)/nước (0,1% TFA); 0%-100% gradien trong 15 phút; 20 ml/min. Các phân đoạn tách được có khối lượng đúng được gom lại và được sấy thăng hoa qua đêm. Thu được 10 mg ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(4-metoxo-2-metylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol TFA. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,20-6,35 (m, 6H), 3,6 (s, 3H), 3,5 (m, 2H), 3,2-2,6 (m, 5H), 2,4 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 2,2-1,5 (m, 7H). LC/MS $M^{+1} = 380$.

Các hợp chất ví dụ trong Bảng 11 được điều chế theo quy trình chung của ví dụ 195.

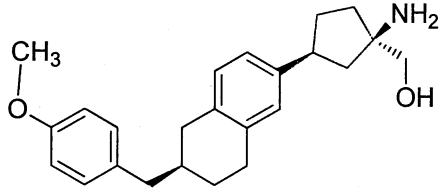
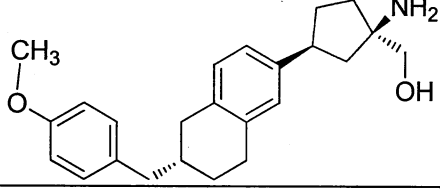
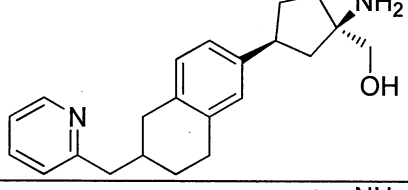
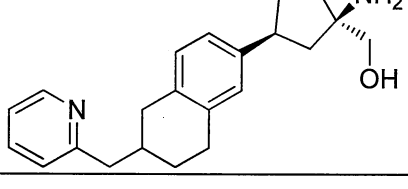
Bảng 11

Ví dụ số	Công thức cấu trúc	MW	HPLC ret. time (min.)	Phương pháp HPLC	MS (M^{+1})	Ghi chú
195		379,5	7,52	L	380	
196		379,5	7,74	L	380	Điều chế hợp chất (6S)-50D được sử dụng
197		379,5	8,80	L	380	Điều chế hợp chất (6S)-50D được sử dụng

198		379,5	8,81	L	380	
199		379,5	7,13	L	380	
200		379,5	8,81	L	380	
201		379,5	7,12	L	380	
202		395,5	6,64	L	380	
203		383,5	7,28	L	384	
204		327,5	8,33	L	328	
205		341,5	8,80	L	342	

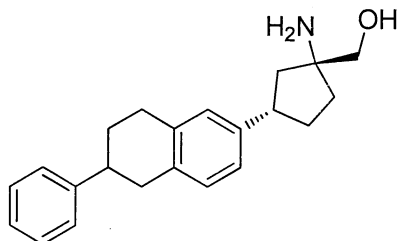
206		371,6	7,30	L	372	
207		357,5	6,73	L	358	
208		393,6	8,07	L	394	
209		393,6	8,01	L	394	
210		353,5	5,56	L	354	
211		358,6	4,28	L	359	
212		353,5	5,27	L	354	

213		420,6	6,12	L	421	
214		393,6	8,39	L	394	
215		393,6	8,19	L	394	
216		505,4	8,87	L	506	
217		353,5	3,77	L	354	
218		353,5	3,77	L	354	
219		365,5	7,45	L	366	
220		365,5	7,26	L	366	
221		365,5	7,25	L	366	

222		365,5	7,31	L	366	
223		365,5	7,24	L	366	
224		336,5	3,19	L	337	Chất đồng phân 1
225		336,5	3,20	L	337	Chất đồng phân 2

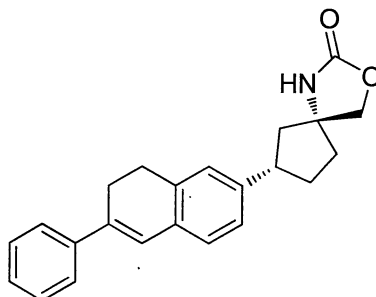
Các ví dụ 226 và 227

((1R,3S)-1-amino-3-(2-hexyl-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)cyclopentyl)metanol



(226 và 227)

Điều chế hợp chất 226A: (5R,7S)-7-(6-phenyl-7,8-dihydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on

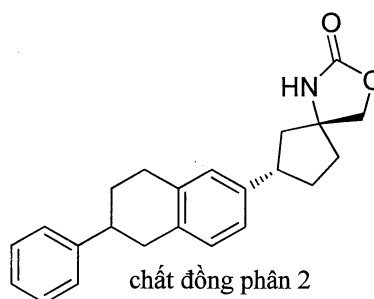
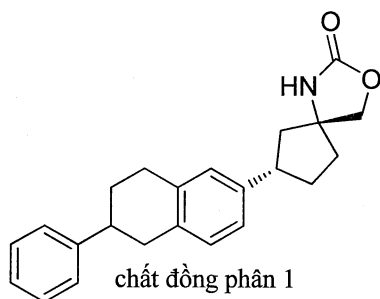


(226A)

Hỗn hợp gồm 6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl triflometansulfonat (75 mg, 0,180 mmol), triphenylphosphin (10 mg, 0,038 mmol), và muối axetylaxeton coban (III) (4 mg,

0,011 mmol) trong THF (5 ml) được bổ sung phenylmagie bromua (0,539 ml, 0,539 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 3 giờ và trong thời gian này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Phản ứng này được làm ngừng bằng nước và hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế trên cột silicagel (24 g) bằng cách sử dụng gradien EtOAc/Hex (0-100% EtOAc với 13 CV) để thu được 55 mg (5R,7S)-7-(6-phenyl-7,8-dihydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on. HPLC thời gian lưu = 1,06 min (điều kiện G); LC/MS $\text{M}^{+1} = 346$.

Điều chế hợp chất 226B: (5R,7S)-7-(6-phenyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on



Hỗn hợp gồm (5R,7S)-7-(6-phenyl-7,8-dihydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (55 mg, 0,159 mmol) trong MeOH (10 ml) được bổ sung chất xúc tác Pearlman (22,36 mg, 0,159 mmol). Hỗn hợp này được hydro hóa dưới bầu khí H_2 trong một giờ. Hỗn hợp này được lọc để loại bỏ chất xúc tác và cô để tạo ra 38 mg (5R,7S)-7-(6-phenyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on. Các chất đồng phân riêng rẽ được tách ra bằng cách sử dụng cột CHIRALPAK[®] AD-H dưới điều kiện SFC (50% MeOH trong CO_2). Chất đồng phân 1 (226B, 12 mg), thời gian lưu trên HPLC không đối xứng, 10,3 min; MS ($\text{m}+1$) = 348. Chất đồng phân 2 (227B, 12 mg), thời gian lưu trên HPLC không đối xứng, 13,3 min.; MS ($\text{m}+1$) = 348. Hóa học lập thể tuyệt đối của các chất đồng phân không được xác định.

Các ví dụ 226 và 227

Hỗn hợp gồm (5R,7S)-7-(6-phenyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (12 mg, 0,035 mmol, 226B, chất đồng phân 1) trong dioxan (2 ml) được bổ sung dung dịch NaOH 2N. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C qua đêm, được để nguội, và sau đó, được axit hóa bằng TFA. Các dung môi được loại bỏ, MeOH (1,8 ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được lọc để loại bỏ chất rắn và tinh chế bằng HPLC. Các điều kiện HPLC: cột Phenomenex Luna 5 micron C18 (30 x 100 mm); MeCN (0,1% TFA)/nước (0,1% TFA); 20%-100% gradien trong 15 phút; 30 ml/min. Thu được 8 mg ((1R,3S)-1-amino-3-(6-phenyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol (chất đồng phân 1, ví dụ 226). HPLC thời gian lưu = 8,22 min (điều kiện H); LC/MS $M^{+1} = 322$; ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,40-7,25 (m, 4H), 7,25-7,15 (m, 1H), 7,11-6,97 (m, 3H), 3,81-3,55 (m, 2H), 3,24-3,06 (m, 1H), 3,03-2,79 (m, 5H), 2,45 (ddd, $J=13,4, 7,1, 1,1$ Hz, 1H), 2,23-2,06 (m, 2H), 2,04-1,86 (m, 4H), 1,75 (t, $J=12,7$ Hz, 1H); MS ($m+1$) = 322.

Hỗn hợp gồm (5R,7S)-7-(6-phenyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (12 mg, 0,035 mmol, 227B, chất đồng phân 2) trong dioxan (2 ml) được bổ sung dung dịch NaOH 2N. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C qua đêm, được để nguội, và sau đó, được axit hóa bằng TFA. Các dung môi được loại bỏ, MeOH (1,8 ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được lọc để loại bỏ chất rắn và tinh chế bằng HPLC. Các điều kiện HPLC: cột Phenomenex Luna 5 micron C18 (30 x 100 mm); MeCN (0,1% TFA)/nước (0,1% TFA); 20%-100% gradien trong 15 phút; 30 ml/min. Thu được 4,5 mg ((1R,3S)-1-amino-3-(6-phenyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol (ví dụ 227, chất đồng phân 2). HPLC thời gian lưu = 8,24 min (điều kiện H); LC/MS $M^{+1} = 322$; ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,36-7,27 (m, 4H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,05 (s, 3H), 3,73-3,58 (m, 2H), 3,21-3,08 (m, 1H), 3,05-2,82 (m, 5H), 2,44 (ddd, $J=13,4, 7,1, 1,1$ Hz, 1H), 2,21-2,07 (m, 2H), 2,04-1,88 (m, 4H), 1,75 (t, $J=12,7$ Hz, 1H); MS ($m+1$) = 322.

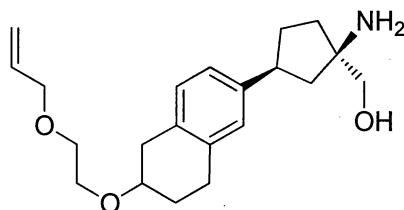
Các hợp chất ví dụ trong Bảng 12 được điều chế theo quy trình chung của các ví dụ 226 và 227.

Bảng 12

Ví dụ số	Công thức cấu trúc	MW	HPLC ret. time (min.)	Điều kiện HPLC	MS (M^{+1})	Ghi chú
228		335,5	8,87	H	336	Chất đồng phân 1
229		335,5	8,92	H	336	Chất đồng phân 2
230		349,5	9,15	H	350	Chất đồng phân 1
231		349,5	9,16	H	350	Chất đồng phân 2
232		322,5	3,78	H	323	Chất đồng phân 1
233		322,5	0,5	G	323	Chất đồng phân 2
234		315,5	9,57	L	316	Chất đồng phân 1
235		315,5	9,67	L	316	Chất đồng phân 2
236		301,5	9,05	L	302	Chất đồng phân 1
237		301,5	9,02	L	302	Chất đồng phân 2

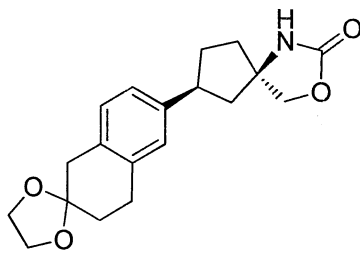
Các ví dụ 238 và 239

((1R,3S)-3-(6-(2-(allyloxy)ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-1-aminocyclopentyl)metanol



(238 và 239)

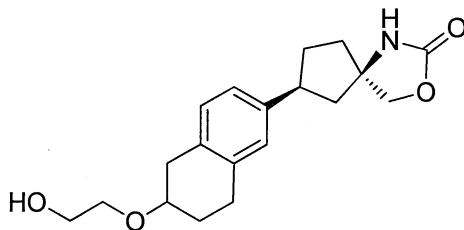
Điều chế hợp chất 238A: (5R,7S)-7-(3',4'-dihydro-1'H-spiro[[1,3]dioxolan-2,2'-naphthalen]-6'-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on



(238A)

Hỗn hợp gồm (5R,7S)-7-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (200 mg, 0,701mmol) và etan-1,2-diol (870 mg, 14,02 mmol) trong MeCN (5 ml) được bổ sung axit p-toluensulfonic (26,7 mg, 0,140 mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 h. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (50 ml), lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa (3x20 ml), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm để thu được 205 mg (5R,7S)-7-(3',4'-dihydro-1'H-spiro[[1,3]dioxolan-2,2'-naphthalen]-6'-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on thô. HPLC thời gian lưu = 2,58 min (điều kiện B); LC-MS $M^{+1} = 330$.

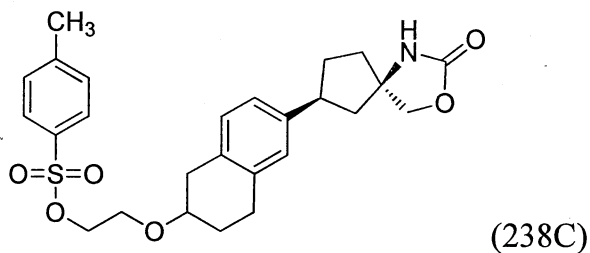
Điều chế hợp chất 238B: (5R,7S)-7-(6-(2-hydroxyetoxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on



(238B)

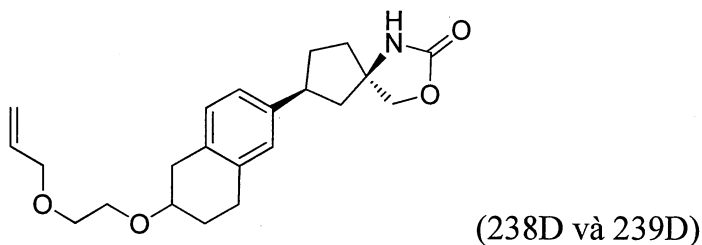
Hỗn hợp gồm (5R,7S)-7-(3',4'-dihydro-1'H-spiro[[1,3]dioxolan-2,2'-naphthalen]-6'-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (50 mg, 0,152 mmol) và $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (192 μl , 1,52 mmol) trong THF (5 ml) được bổ sung NaCNBH_4 (76 mg, 1,21 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng này được làm ngừng bằng nước (1 ml) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (40 ml), rửa bằng bão hòa NaHCO_3 (2x20 ml), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm để thu được 50 mg (5R,7S)-7-(6-(2-hydroxyetoxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on. HPLC thời gian lưu = 2,42 min (điều kiện B); LC-MS $M^{+1} = 332$.

Điều chế hợp chất 238C: 2-(((6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)oxy)ethyl 4-methylbenzensulfonat



Hỗn hợp gồm (5R,7S)-7-(6-(2-hydroxyetoxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (300 mg, 0,905 mmol) trong pyridin khô (5 ml) được bổ sung 4-metylbenzen-1-sulfonyl clorua (518 mg, 2,72 mmol) vào theo một phần ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h, hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (80 ml), rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (3x30 ml), làm khô bằng Na₂SO₄ và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng cột silicagel (40 g) bằng cách sử dụng gradien EtOAc/Hex (0-65% EtOAc trong 40 phút) để thu được 360 mg 2-(((6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)oxy)ethyl 4-methylbenzensulfonat. HPLC thời gian lưu = 3,33 min (điều kiện B); LC-MS M⁺ = 486. ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,77 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,40 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,04-6,94 (m, 3H), 4,42-4,26 (m, 2H), 4,17 (t, J=4,5 Hz, 2H), 3,73 (dt, J=9,5, 4,5 Hz, 3H), 3,08-2,81 (m, 3H), 2,74-2,60 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,34-2,27 (m, 1H), 2,09 (s, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,82-1,75 (m, 2H).

Điều chế các hợp chất 238D và 239D: (5R,7S)-7-(6-(2-(allyloxy)etoxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on



Hỗn hợp gồm 2-(((6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)oxy)ethyl 4-methylbenzensulfonat (80 mg, 0,165 mmol) và prop-2-en-1-ol (28,7 mg, 0,494 mmol) trong 2 ml THF được bổ sung

KOtBu (92 mg, 0,824 mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 h, sau đó, ở nhiệt độ 65°C trong 1,5 h. Hỗn hợp này được làm ngừng bằng nước (1 ml) ở nhiệt độ 0°C, được pha loãng bằng EtOAc(40 ml), rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (2x20 ml), làm khô bằng Na₂SO₄ và cô dưới áp suất giảm để thu được 60 mg (5R,7S)-7-(6-(2-(allyloxy)etoxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on. Các chất đồng phân riêng rẽ được tách ra bằng cách sử dụng Chiral OD-H 25 X 3 cm ID, 5 um dưới điều kiện SFC (MeOH 20% trong CO₂). Điều chế hợp chất 238D: Chất đồng phân 1 (10 mg), HPLC thời gian lưu = 3,20 min (điều kiện B); MS (m+1) = 372; ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,05-6,94 (m, 3H), 6,00-5,82 (m, 1H), 5,33-5,08 (m, 2H), 4,43-4,26 (m, 2H), 4,03 (dt, J=5,6, 1,4 Hz, 2H), 3,89-3,58 (m, 5H), 3,12-2,85 (m, 3H), 2,83-2,69 (m, 2H), 2,29 (dd, J=13,0, 7,0 Hz, 1H), 2,18-2,02 (m, 3H), 2,01-1,74 (m, 4H).

Điều chế hợp chất 239D: Chất đồng phân 2 (8 mg), HPLC thời gian lưu = 3,19min (điều kiện B); MS (m+1) = 372. ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,11-6,94 (m, 3H), 6,01-5,84 (m, 1H), 5,35-5,11 (m, 2H), 4,47-4,25 (m, 2H), 4,03 (dt, J=5,6, 1,4 Hz, 2H), 3,88-3,56 (m, 5H), 3,13-2,87 (m, 3H), 2,83-2,67 (m, 2H), 2,29 (dd, J=13,0, 7,0 Hz, 1H), 2,17-1,71 (m, 7H). Hóa học lập thể tuyệt đối của các chất đồng phân không được xác định.

Các ví dụ 238 và 239

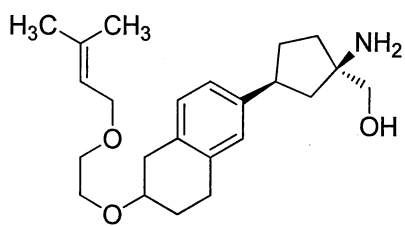
Hỗn hợp gồm (5R,7S)-7-(6-(2-(allyloxy)etoxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (điều chế hợp chất 238D, 10 mg, 0,027 mmol) và LiOH-H₂O(13,6 mg, 15eq) trong dioxan (1,5 ml) và nước (0,5 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 16 h. Sau khi để nguội, hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM (50 ml) và nước (20 ml), lớp hữu cơ được tách ra và lớp nước được bổ sung dung dịch NaHCO₃ bão hòa (10 ml) và được chiết bằng DCM (30 ml). Hỗn hợp DCM gộp lại được làm khô bằng Na₂SO₄, được cô trong chân không và được tinh chế bằng HPLC điều chế: cột Phenomenex Luna C18 5u 21,2x100 mm. Dung môi A: 10% MeOH -90% H₂O - 0,1% TFA; dung môi B: 90% MeOH-10% H₂O-0,1% TFA. Thời gian gradien =

15 min. Bắt đầu B = 0%, kết thúc B 100%. Thời gian dừng 25 min. Pic mong muốn được gom lại, được bazơ hóa đến độ pH xấp xỉ 8 bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và lớp nước được chiết bằng DCM (3x30 ml), rồi được làm khô bằng Na_2SO_4 , cô dưới áp suất giảm, hòa tan lại trong MeCN (2 ml) và nước (1 ml) và được làm đông khô qua đêm để thu được hợp chất ví dụ 238 (6 mg chất đồng phân 1) ((1R,3S)-3-(6-(2-(allyloxy)etoxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1-aminocyclopentyl) metanol. HPLC thời gian lưu = 8,0 min (điều kiện L); LC-MS $M^{+1} = 346$; ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,08-6,94 (m, 3H), 5,92 (ddt, $J=17,2, 10,7, 5,4$ Hz, 1H), 5,34-5,12 (m, 2H), 4,03 (dt, $J=5,6, 1,5$ Hz, 2H), 3,89-3,58 (m, 7H), 3,21-2,86 (m, 3H), 2,82-2,71 (m, 2H), 2,48-2,36 (m, 1H), 2,19-2,02 (m, 2H), 2,01-1,81 (m, 4H), 1,72 (t, $J=12,7$ Hz, 1H).

Hợp chất ví dụ 239 (5 mg chất đồng phân 2) ((1R,3S)-3-(6-(2-(allyloxy)etoxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1-aminocyclopentyl)metanol được điều chế tương tự từ 8 mg thu được trong phần điều chế hợp chất 239D của (5R,7S)-7-(6-(2-(allyloxy)etoxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on. HPLC thời gian lưu = 7,99 min (điều kiện L); LC-MS $M^{+1} = 346$; ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,08-6,95 (m, 3H), 6,02-5,82 (m, 1H), 5,33-5,12 (m, 2H), 4,03 (dt, $J=5,5, 1,4$ Hz, 2H), 3,88-3,54 (m, 7H), 3,14-2,87 (m, 3H), 2,82-2,66 (m, 2H), 2,33 (dd, $J=13,2, 6,4$ Hz, 1H), 2,15-2,02 (m, 2H), 1,98-1,80 (m, 4H), 1,65 (t, $J=12,5$ Hz, 1H).

Các hợp chất ví dụ trong Bảng 13 được điều chế theo quy trình chung của các ví dụ 238 và 239.

Bảng 13

Ví dụ số	Công thức cấu trúc	MW	HPLC ret. time (min.)	Phương pháp HPLC	MS (M^{+1})	Ghi chú
240		373,5	8,71	L	374	Chất đồng phân 1
241		373,5	8,73	L	374	Chất đồng phân 2

242		395,5	8,94	L	396	Chất đồng phân 1
243		395,5	8,95	L	396	Chất đồng phân 2
244		395,5	8,94	L	396	Chất đồng phân 1
245		395,5	8,95	L	396	Chất đồng phân 2
246		359,5	7,06	L	360	OH-Is#2
247		387,6	8,03	L	388	
248		387,6	6,87	L	388	
249		359,5	6,05	L	360	

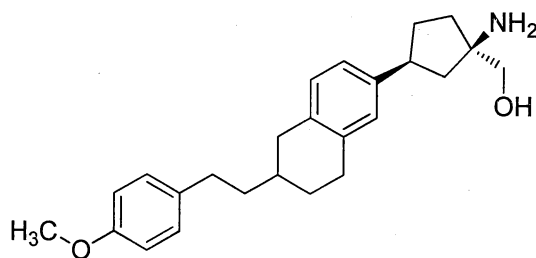
250		375,6	7,00	L	376	
251		375,6	6,97	L	376	
252		361,5	6,51	L	362	
253		389,6	7,50	L	390	
254		402,6	5,08	L	403	
255		401,6	6,33	L	402	
256		359,5	5,88	L	360	
257		373,5	7,81	L	374	

258		373,5	6,58	L	374	
259		357,4	5,75	L	358	
260		401,5	6,37	L	402	
261		357,4	5,76	L	358	
262		402,5	5,09	L	403	
263		363,5	6,78	L	364	
264		401,5	6,29	L	402	
265		395,5	7,10	L	396	
266		361,5	8,73	L	362	Chất đồng phân 1

267		361,5	8,74	L	362	Chất đồng phân 2
-----	--	-------	------	---	-----	------------------------

Các ví dụ 268 và 269

((1R,3S)-1-amino-3-(6-(4-metoxyphenetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol



(268 và 269)

Hỗn hợp gồm 6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl triflometansulfonat (100 mg, 0,240 mmol), đồng(I) iodua (4,56 mg, 0,024 mmol), và bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (16,82 mg, 0,024 mmol) trong TEA (3 ml) được bổ sung 1-etylnyl-4-metoxybenzen (63,3 mg, 0,479 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch HCl 1M. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế trên cột silicagel (24 g) bằng cách sử dụng gradien EtOAc/Hex (0-100% EtOAc với 13 CV) để thu được (5R,7S)-7-(6-((4-metoxyphenyl)etylnyl)-7,8-dihydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (68 mg, 0,170 mmol). LC/MS M⁺¹ = 402.

Hỗn hợp gồm (5R,7S)-7-(6-((4-metoxyphenyl)etylnyl)-7,8-dihydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (62 mg, 0,155 mmol) trong MeOH (5 ml) được bổ sung chất xúc tác Pearlman (10,90 mg, 0,078 mmol). Bình này được nạp khí hydro và được hydro hóa dưới bầu khí trong 2 giờ. Chất xúc tác được lọc đi và hỗn hợp này được cô trong chân không để thu được 45 mg (5R,7S)-7-(6-(4-metoxyphenetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on. Hai chất đồng phân không đối quang được tách ra dưới điều kiện SFC trên cột Chiral AS-H 25 X 3 cm ID, 5μm và được rửa giải bằng

CO₂/MeOH tỷ lệ 60/40 ở tốc độ 85,0 ml/min. Mỗi chất đồng phân được dùng cho bước tiếp theo. LC/MS $M^{+1} = 406$.

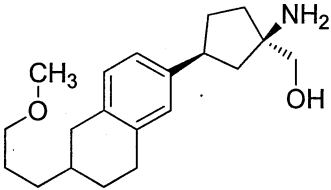
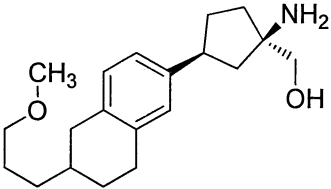
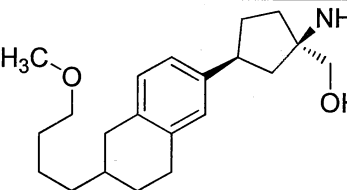
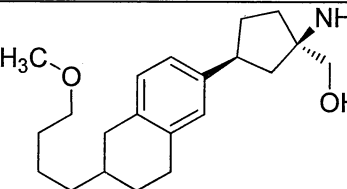
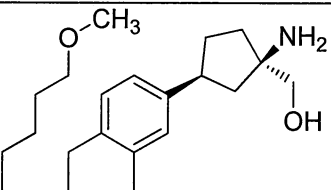
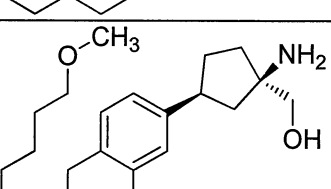
Ví dụ 268: Hỗn hợp gồm (5R,7S)-7-(6-(4-metoxyphenetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (18 mg, 0,044 mmol) trong DMSO (1 ml) và MeOH (1 ml) được bổ sung dung dịch NaOH 1N (0,5 ml). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Hỗn hợp này được axit hóa bằng TFA tiếp theo loại bỏ phần lớn dung môi. Hỗn hợp này được lọc và tinh chế bằng HPLC. Các điều kiện HPLC: cột Phenomenex Luna 5 micron C18 (30 x 100 mm); MeCN (0,1% TFA)/nước (0,1% TFA); 20%-100% gradien trong 15 phút; 30 ml/min. các phân đoạn có khối lượng đúng được tách ra và được sấy thăng hoa qua đêm để thu được ((1R,3S)-1-amino-3-(6-(4-metoxyphenetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol, TFA (14 mg, 0,026 mmol). ¹H NMR trong CD₃OD (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,13 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,04-6,96 (m, 3H), 6,84 (d, J=8,8 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,71-3,55 (m, 2H), 3,19-3,01 (m, 1H), 2,95-2,73 (m, 3H), 2,73-2,63 (m, 2H), 2,42 (dd, J=14,2, 7,8 Hz, 2H), 2,21-2,06 (m, 1H), 2,05-1,85 (m, 4H), 1,80-1,59 (m, 4H), 1,43 (dtd, J=12,8, 10,5, 6,1 Hz, 1H). MS (m+1) = 380. HPLC RT của pic = 10,16 min. (Điều kiện L). Độ tinh khiết = 92%.

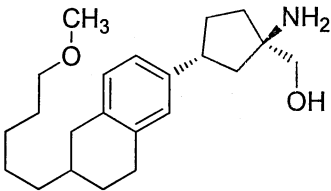
Ví dụ 269: Hỗn hợp gồm (5R,7S)-7-(6-(4-metoxyphenetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (17 mg, 0,044 mmol) trong DMSO (1 ml) và MeOH (1 ml) được bổ sung dung dịch NaOH 1N (0,5 ml). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Hỗn hợp này được axit hóa bằng TFA tiếp theo loại bỏ phần lớn dung môi. Hỗn hợp này được lọc và tinh chế bằng HPLC. Các điều kiện HPLC: cột Phenomenex Luna 5 micron C18 (30 x 100 mm); MeCN (0,1% TFA)/nước (0,1% TFA); 20%-100% gradien trong 15 phút; 30 ml/min. Các phân đoạn có khối lượng đúng được tách ra và được sấy thăng hoa qua đêm để thu được ((1R,3S)-1-amino-3-(6-(4-metoxyphenetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol, TFA (14 mg, 0,026 mmol). ¹H NMR trong CD₃OD (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,13 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,04-6,96 (m, 3H), 6,84 (d, J=8,8 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,70-3,55 (m, 2H), 3,19-3,03 (m, 1H), 2,97-2,74 (m, 3H), 2,73-2,62 (m, 2H), 2,42 (dd, J=14,1, 7,7 Hz, 2H), 2,21-

2,06 (m, 1H), 2,05-1,87 (m, 4H), 1,81-1,58 (m, 4H), 1,43 (dtd, J=12,7, 10,6, 5,9 Hz, 1H). MS (m+1) = 380. HPLC RT của pic = 10,16 min. (điều kiện L) độ tinh khiết = 99%.

Các hợp chất ví dụ trong Bảng 14 được điều chế theo quy trình chung của các ví dụ 268 và 269.

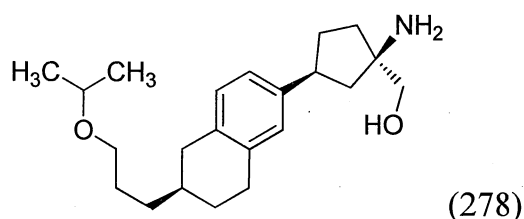
Bảng 14

Ví dụ số	Công thức cấu trúc	MW	HPLC ret. Time (min.)	Điều kiện HPLC	MS (M ⁺)	Ghi chú
270		317,5	7,18	L	318	Chất đồng phân 1
271		317,5	7,16	L	318	Chất đồng phân 2
272		331,5	7,64	L	332	Chất đồng phân 1
273		331,5	7,64	L	332	Chất đồng phân 2
274		359,6	7,58	L	360	Chất đồng phân 1
275		359,6	7,58	L	360	Chất đồng phân 2

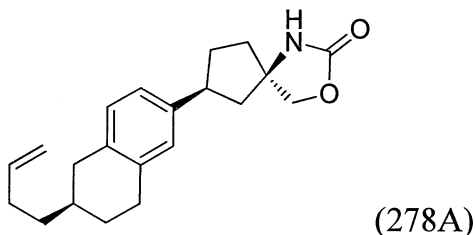
276		345,5	8,18	L	346,4	Chất đồng phân 1
277		345,5	8,17	L	346,4	Chất đồng phân 2

Ví dụ 278

((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(3-isopropoxypropyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol



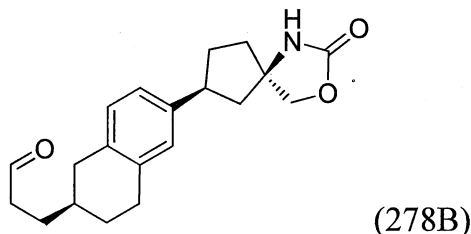
Điều chế hợp chất 278A: (5R,7S)-7-((R)-6-(but-3-en-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on



Dung dịch diethyl ete (1M) chứa alylmagie bromua (4,39 ml, 4,39 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp đã khuấy chứa đồng(I) bromua (63,0 mg, 0,439 mmol), ((R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat (100 mg, 0,220 mmol) và tetrahydrofuran khan (2 ml) ở nhiệt độ -78°C dưới khí nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 20 min trước khi tăng dần nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 hr. Dung dịch nước NH₄Cl bão hòa (3 ml) được bổ sung vào một cách từ từ để làm ngừng phản ứng. Etyl axetat (4 ml) và nước (1 ml) được bổ sung vào. Lớp nước được tách ra và chiết bằng etyl axetat (2 x 3 ml). Các dung dịch hữu cơ gộp lại được làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để thu được (5R,7S)-7-((R)-6-

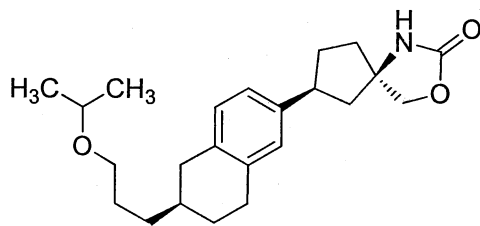
(but-3-en-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (90 mg, 0,277 mmol). LC/MS $M^{+1} = 326$.

Điều chế hợp chất 278B: 3-((S)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)propanal



Dung dịch trong chứa (5R,7S)-7-((R)-6-(but-3-en-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (0,09 g, 0,277 mmol) trong THF (1,5 ml) lần lượt được bổ sung dung dịch NMO 50% trong nước (0,115 ml, 0,553 mmol) và dung dịch osmi tetroxit 4% trong nước (0,051 ml, 8,30 μ mol) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch NMO 50% trong nước bổ sung (0,06 ml) được thêm vào. Dung dịch này được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng trong 1 ngày. Natri periodat (0,237 g, 1,106 mmol) trong H₂O (1 ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng dưới khí nitơ trong 30 min. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 2 ml). Các phần chiết etyl axetat gộp lại được làm khô (Na₂SO₄) và cô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (cột silicagel 4g, gradien rửa giải từ 15 đến 100% etyl axetat trong hexan) thu được 3-((S)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)propanal (63 mg, 0,192 mmol) dưới dạng chất rắn. HPLC thời gian lưu = 2,92 min (điều kiện C); LC/MS $M^{+1} = 328$.

Điều chế hợp chất 278C: (5R,7S)-7-((S)-6-(3-isopropoxypropyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on



(278C)

Dung dịch đã khuấy chứa 3-((S)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)propanal (21 mg, 0,064 mmol), isopropoxytrimetylsilan (0,057 ml, 0,321 mmol), và trietylsilan (0,051 ml, 0,321 mmol) trong nitrometan (1 ml) được bổ sung sắt (III) clorua (1,040 mg, 6,41 μ mol) ở nhiệt độ 0°C dưới khí nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 15 min và ở nhiệt độ trong phòng trong 30 min trước khi được cô. Cặn được trộn với dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (1 ml) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 1 ml). Các phần chiết etyl axetat gộp lại được làm khô (Na₂SO₄) và cô dưới áp suất giảm để thu được (5R,7S)-7-((S)-6-(3-isopropoxypropyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (23 mg, 0,062 mmol) dưới dạng chất rắn. LC/MS $M^{+1} = 372$.

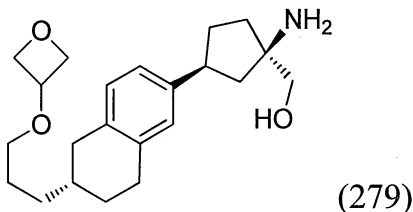
Ví dụ 278

Hỗn hợp gồm (5R,7S)-7-((S)-6-(3-isopropoxypropyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (23 mg, 0,062 mmol), dung dịch nước NaOH 2N (0,619 ml, 1,238 mmol), và dioxan (0,5 ml) được khuấy ở nhiệt độ 90°C dưới khí nitơ qua đêm. Hỗn hợp này được để nguội và được chiết bằng etyl axetat (4 x 1 ml). Các dung dịch hữu cơ gộp lại được làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng cách sử dụng HPLC pha đảo (Phenomenex Luna 5 μ 30 x 100 mm (Axia); gradien trong 8 min từ 30 đến 100% dung môi B; dung môi A: 10% MeOH: 90% H₂O: 0,1% TFA; dung môi B: 90% MeOH, 10% H₂O, 0,1% TFA), cô, bazơ hóa bằng dung dịch nước NaOH 2N, và chiết bằng etyl axetat thu được ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(3-isopropoxypropyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol (21 mg, 0,052 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. HPLC thời gian lưu = 3,04 min (điều kiện C); LC/MS $M^{+1} = 346$. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,03-6,93 (m, 3H), 3,55 (dt, $J=12,2, 6,1$ Hz, 1H), 3,51-3,37 (m, 4H), 3,08-2,93 (m, 1H), 2,89-

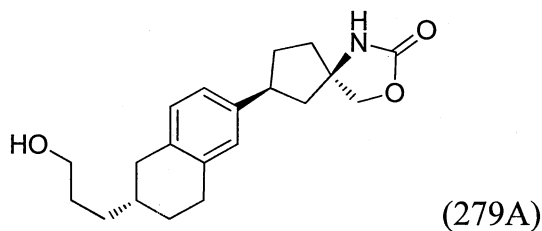
2,71 (m, 3H), 2,38 (dd, $J=16,2, 10,7$ Hz, 1H), 2,26 (dd, $J=13,0, 7,7$ Hz, 1H), 2,04 (br. s., 1H), 1,98-1,60 (m, 7H), 1,56-1,45 (m, 1H), 1,45-1,32 (m, 3H), 1,16 (d, $J=6,2$ Hz, 6H).

Ví dụ 279

((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-(3-(oxetan-3-yloxy)propyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol

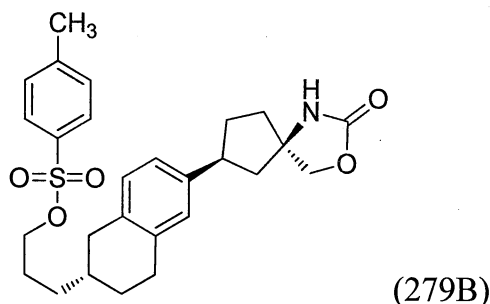


Điều chế hợp chất 279A: (5R,7S)-7-((R)-6-(3-hydroxypropyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on



Dung dịch đã khuấy chứa 3-((R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)propanal (162 mg, 0,495 mmol) (ví dụ 278 bước B) trong 100% etanol (8 ml) và diclometan (2 ml) được bổ sung NaBH_4 (18,72 mg, 0,495 mmol) ở nhiệt độ trong phòng dưới khí nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h. Hỗn hợp này được cô. Phản ứng này được làm ngừng bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (1 ml) và nước (1 ml) và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (4 ml, 2 x 1 ml). Các dung dịch hữu cơ gộp lại được làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để thu được (5R,7S)-7-((R)-6-(3-hydroxypropyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4] nonan-2-on (170 mg, 0,516 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. HPLC thời gian lưu = 3,03 min (điều kiện C); LC/MS $M^{+1} = 330$.

Điều chế hợp chất 279B: 3-((R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)propyl 4-metylbenzensulfonat



Hợp chất trung gian trên được điều chế bằng cách sử dụng quy trình giống như điều chế hợp chất 176A

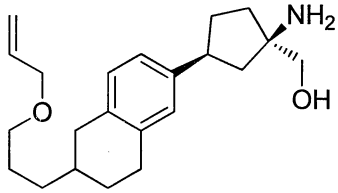
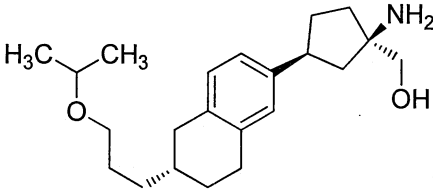
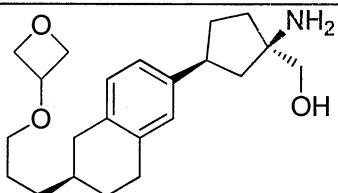
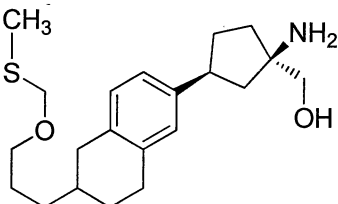
Ví dụ 279

Hỗn hợp đã khuấy chứa 3-((R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)propyl 4-metylbenzensulfonat (30 mg, 0,062 mmol) và oxetan-3-ol (0,06 ml, 1,016 mmol) được bổ sung dung dịch THF chứa kali tert-butoxit 1N (0,620 ml, 0,620 mmol) ở nhiệt độ 0°C dưới khí nitơ. Hỗn hợp thu được có nhiệt độ ở nhiệt độ trong phòng trong 5 h và 60°C trong 1 hr trước khi dung dịch nước NaOH 2 N (0,310 ml, 0,620 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được cô để loại bỏ THF. Dioxan (0,5 ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 70°C dưới khí nitơ trong 15 hr và ở nhiệt độ 100°C trong 5 hr. Hỗn hợp này được để nguội và được chiết bằng etyl axetat (4 x 1 ml). Các phần chiết etyl axetat gộp lại được làm khô (Na₂SO₄) và cô. Tinh chế bằng cách sử dụng HPLC pha đảo (Phenomenex Luna 5μ 30 x 100 mm (Axia); gradien trong 9 min từ 20 đến 100% dung môi B; dung môi A: 10% MeOH: 90% H₂O: 0,1% TFA; dung môi B: 90% MeOH, 10% H₂O, 0,1% TFA), cô, bazơ hóa bằng dung dịch NaOH 2N, và chiết bằng etyl axetat thu được ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-(3-(oxetan-3-yloxy)propyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol (19 mg, 0,045 mmol) dưới dạng chất rắn. HPLC thời gian lưu = 2,78 min (điều kiện C); LC/MS M⁺ = 360. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,05-6,87 (m, 3H), 4,81-4,70 (m, 2H), 4,61 (t,

$J=6,2$ Hz, 2H), 4,57-4,48 (m, 1H), 3,37 (t, $J=6,6$ Hz, 2H), 3,02 (br. s., 1H), 2,90-2,72 (m, 3H), 2,45-2,18 (m, 2H), 2,13-1,61 (m, 10H), 1,56-1,31 (m, 4H).

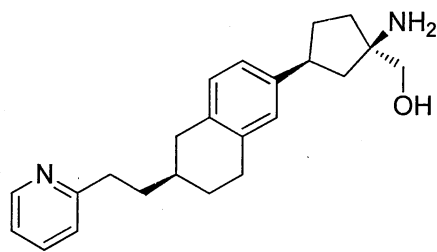
Các hợp chất ví dụ trong Bảng 15 được điều chế theo quy trình chung của các ví dụ 278 và 279.

Bảng 15

Ví dụ số	Công thức cấu trúc	MW	HPLC ret. time (min.)	Điều kiện HPLC	MS (M^{+1})	Ghi chú
280		343,5	6,96	L	344	Chất đồng phân 1
281		343,5	6,93	L	344	Chất đồng phân 2
282		345,5	3,08	C	346	
283		359,5	2,80	C	360	
284		363,6	7,03	L	364	Chất đồng phân 1
285		363,6	7,01	L	364	Chất đồng phân 2

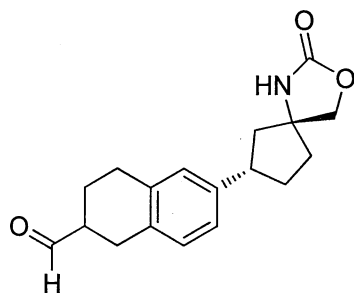
Ví dụ 286

((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(2-(pyridin-2-yl)ethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl) cyclopentyl)metanol



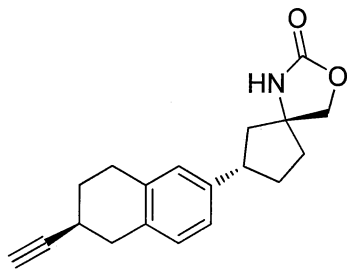
(286)

Điều chế hợp chất 286A: 6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-carbaldehyt

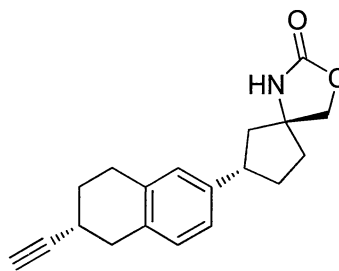


(286A)

Điều chế các hợp chất 286B và 286C: (5R,7S)-7-((S)-6-etynyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on và (5R,7S)-7-((R)-6-etynyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on.



(286B)



(286C)

Hỗn hợp gồm 6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-carbaldehyt (718 mg, 2,4 mmol) và kali cacbonat (995 mg, 7,20 mmol) trong MeOH (3 ml) được bổ sung dimetyl (1-diazo-2-oxopropyl) phosphonat (0,540 ml, 3,60 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế trên cột silicagel (40 g) bằng cách sử dụng gradient EtOAc/Hex (20-100% EtOAc với 12 CV) để thu được 580 mg (5R,7S)-7-6-etynyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on. Hỗn hợp chất đồng phân không đối quang được tách ra bằng cách SFC bằng cách sử dụng cột Chiralpak IC, 25 X 3 cm ID, 5 μm và rửa

giải bằng CO₂/MeOH tỷ lệ 90/10 ở tốc độ 85,0 ml/min. Pic 1 được tách ra để thu được (5R,7S)-7-((S)-6-etylnyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-azaspiro[4.4]nonan-2-on (225 mg, 0,762 mmol). Pic 2 được tách ra để thu được (5R,7S)-7-((R)-6-etylnyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (245 mg, 0,829 mmol). Hóa học lập thể tuyệt đối được xác định bằng cách chuyển hóa hợp chất 286B thành hợp chất 677B. Phân tích HPLC không đối xứng cho thấy các hợp chất là giống nhau và hợp chất 286B được xác định là có hóa học lập thể S ở tâm alkynyl. Sau đó, hợp chất 286C được xác định là có cấu hình R.

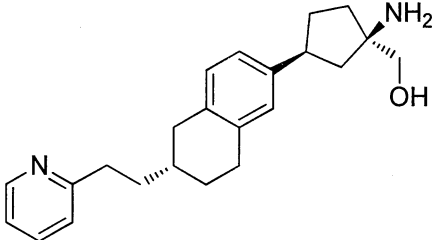
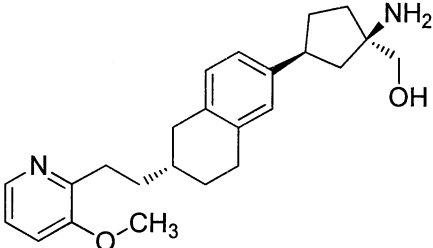
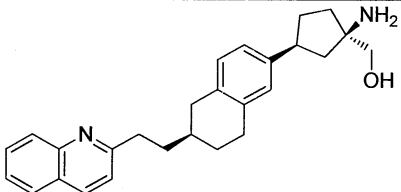
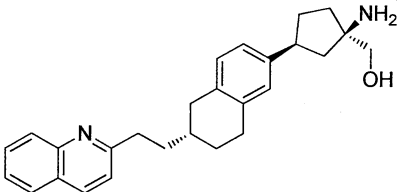
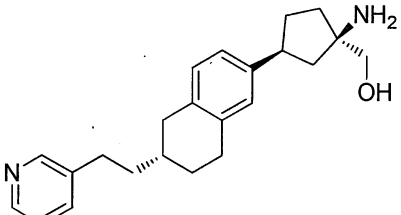
Ví dụ 286

Bình đáy tròn đã được sấy khô trong lò được nạp xesi cacbonat (66,2 mg, 0,203 mmol) và bis(di-tert-butyl(4- dimethylaminophenyl)phosphin) diclopaladi(II) (3 mg, 4,24 μ mol) dưới khí nitơ. Hỗn hợp này được loại khí ba lần trong chân không, tiếp theo bổ sung từng bước 2-bromopyridin (10 μ l, 0,105 mmol), (5R,7S)-7-((R)-6-etylnyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (20 mg, 0,068 mmol), và axetonitril (1 ml). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được hòa tan trong MeOH (2 ml). Chất xúc tác Pearlman (5 mg, 0,036 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được hydro hóa dưới bầu khí H₂ trong 1 giờ. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc. Tiếp theo, dung dịch NaOH 1N (2 ml) được bổ sung vào phần dịch lọc và hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 95°C trong 6 giờ. Hỗn hợp này được axit hóa bằng TFA sau đó, lọc và tinh chế bằng HPLC. Các điều kiện HPLC: cột Phenomenex Luna 5 micron C18 (30 x 100 mm); MeCN (0,1% TFA)/nước (0,1% TFA); 20%-100% gradien trong 15 phút; 30 ml/min. Các phân đoạn có khối lượng đúng được tách ra và được sấy thăng hoa qua đêm để thu được ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(2-(pyridin-2-yl)etyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol (13 mg, 0,033 mmol). HPLC RT của pic = 3,66 phút (điều kiện L) độ tinh khiết = 90%. MS (m+1) = 351. ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,44 (dd, J=5,1, 0,9 Hz, 1H), 7,77 (td, J=7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,26 (ddd, J=7,5, 5,1, 1,1 Hz, 1H),

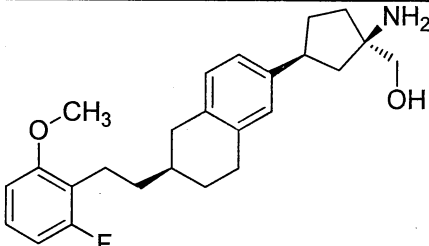
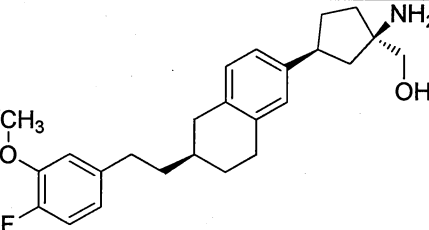
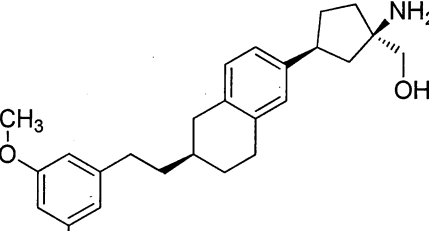
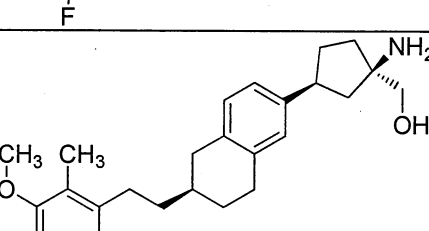
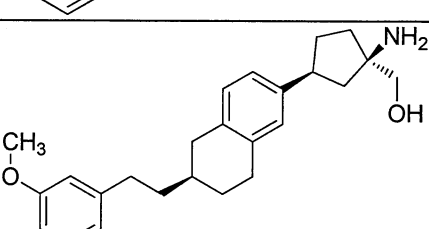
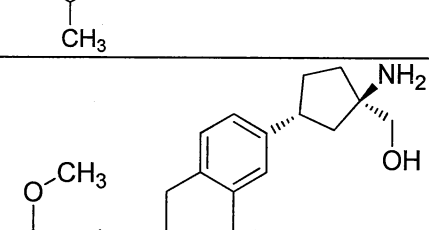
6,99 (s, 3H), 3,62-3,46 (m, 2H), 3,14-2,98 (m, 1H), 2,93 (t, J=7,8 Hz, 2H), 2,89-2,69 (m, 2H), 2,45 (dd, J=16,3, 9,7 Hz, 1H), 2,31 (dd, J=13,2, 6,4 Hz, 1H), 2,12-1,98 (m, 2H), 1,97-1,87 (m, 3H), 1,87-1,72 (m, 4H), 1,63 (t, J=12,5 Hz, 1H), 1,46 (dtd, J=12,8, 10,4, 5,9 Hz, 1H).

Các hợp chất ví dụ trong Bảng 16 được điều chế theo quy trình chung của ví dụ 286.

Bảng 16

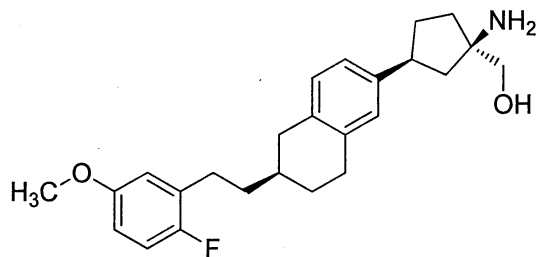
Ví dụ số	Công thức cấu trúc	MW	HPLC ret. Time (min.)	Điều kiện HPLC	MS (M^{+1})
287		350,5	3,62	L	351
288		380,5	4,09	L	381
289		400,6	4,37	L	401
290		400,6	4,45	L	401
291		350,5	3,82	L	351

292		350,1	3,86	L	351
293		350,1	3,77	L	351
294		351,5	4,94	L	352
295		351,5	4,95	L	352
296		351,5	5,17	L	352
297		380,5	5,13	L	381
298		393,6	8,41	L	394

299		397,5	7,97	L	398
300		397,5	7,89	L	398
301		397,5	9,02	L	398
302		393,6	8,17	L	394
303		393,6	8,14	L	394
304		393,6	8,26	L	394

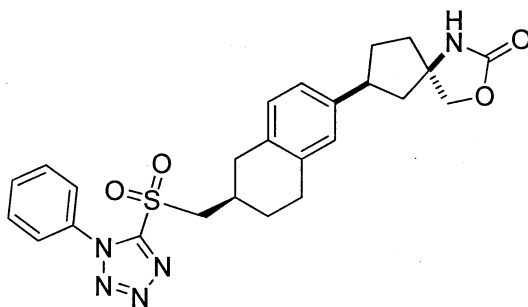
Ví dụ 305

((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(2-(pyridin-2-yl)ethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl) cyclopentyl)metanol



(305)

Điều chế hợp chất 305A: (5R,7S)-7-((R)-6-(((1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)sulfonyl)methyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on



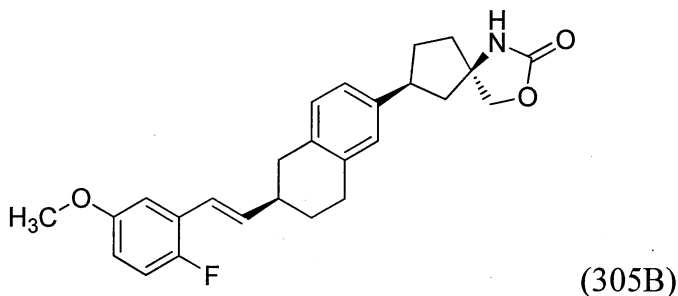
(305A)

Hỗn hợp gồm ((R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)methyl 4-methylbenzensulfonat (1 g, 2,195 mmol) và kali cacbonat (0,910 g, 6,59 mmol) trong DMF (10 ml) được bổ sung 1-phenyl-1H-tetrazol-5-thiol (0,782 g, 4,39 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế trên cột silicagel (40 g) bằng cách sử dụng gradien EtOAc/Hex (0-100% EtOAc với 13 CV) để thu được (5R,7S)-7-((R)-6-(((1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)thio)methyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (0,94 g, 2,036 mmol). LC/MS M⁺ = 462.

Hydro peroxit (8,32 ml, 81 mmol) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung amoni molybdat tetrahydrat (0,503 g, 0,407 mmol). Dung dịch thu được được bổ sung vào hỗn hợp gồm (5R,7S)-7-((R)-6-(((1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)thio)methyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (0,94 g, 2,036 mmol) trong THF (30 ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng

MgSO₄, lọc và cô để thu được (5R,7S)-7-((R)-6-(((1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)sulfonyl)methyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (1 g, 2,026 mmol), chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LC/MS $M^{+1} = 494$.

Điều chế hợp chất 305B: (5R,7S)-7-((R)-6-((E)-2-flo-5-metoxystyryl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on



Hỗn hợp gồm 2-flo-5-metoxystyrylbenzaldehyt (30,0 mg, 0,194 mmol) và (5R,7S)-7-((R)-6-(((1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)sulfonyl)methyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (32 mg, 0,065 mmol) trong THF được bổ sung KHMDs (0,259 ml, 0,259 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, phản ứng này được làm ngừng bằng MeOH. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng HPLC. Các điều kiện HPLC: cột Phenomenex Luna 5 micron C18 (30 x 100 mm); MeCN (0,1% TFA)/nước (0,1% TFA); 20%-100% gradien trong 15 phút; 30 ml/min. Các phân đoạn có khối lượng đúng được gộp lại và được sấy thăng hoa qua đêm. Thu được (5R,7S)-7-((R)-6-((E)-2-flo-5-metoxystyryl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (6 mg, 0,014 mmol). LC/MS $M^{+1} = 422$.

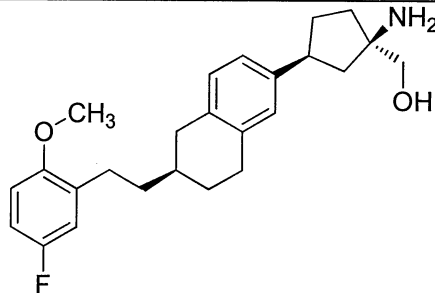
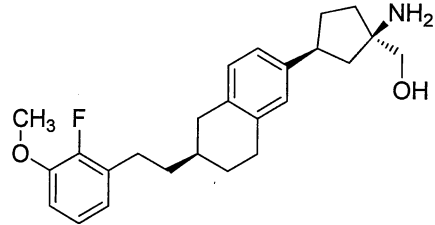
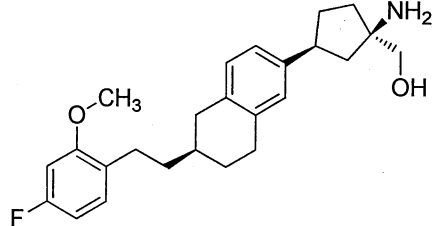
Ví dụ 305

Hỗn hợp gồm (5R,7S)-7-((R)-6-((E)-2-flo-5-metoxystyryl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (6 mg, 0,014 mmol) trong MeOH (2 ml) được bổ sung chất xúc tác Pearlman (0,5 mg, 3,56 μ mol). Hỗn hợp này được hydro hóa dưới bầu khí hydro trong 1 giờ. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc. Tiếp theo, dung dịch NaOH 1 N (2 ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được gia nhiệt đến hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp này được làm nguội

và được axit hóa bằng TFA sau đó, được tinh chế bằng HPLC. Các điều kiện HPLC: cột Phenomenex Luna 5 micron C18 (30 x 100 mm); MeCN (0,1% TFA)/nước (0,1% TFA); 20%-100% gradien trong 15 phút; 30 ml/min. Các phân đoạn có khối lượng đúng được tách ra và được sấy thăng hoa qua đêm để thu được (1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(2-fluoro-5-methoxyphenethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol, TFA (4 mg, 7,66 μ mol). ^1H NMR trong CD_3OD (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,03-6,98 (m, 3H), 6,95 (t, $J=9,2$ Hz, 1H), 6,80 (dd, $J=6,2, 3,1$ Hz, 1H), 6,73 (dt, $J=8,8, 3,5$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,71-3,56 (m, 2H), 3,17-3,04 (m, 1H), 2,90 (dd, $J=16,6, 4,3$ Hz, 1H), 2,85-2,68 (m, 4H), 2,52-2,35 (m, 2H), 2,20-2,08 (m, 1H), 2,07-1,88 (m, 4H), 1,82-1,59 (m, 4H), 1,44 (dtd, $J=12,8, 10,4, 6,1$ Hz, 1H). MS ($m+1$) = 398. HPLC RT của pic = 8,01 min. (điều kiện L) độ tinh khiết = 98%.

Các hợp chất ví dụ trong Bảng 17 được điều chế theo quy trình chung của ví dụ 305.

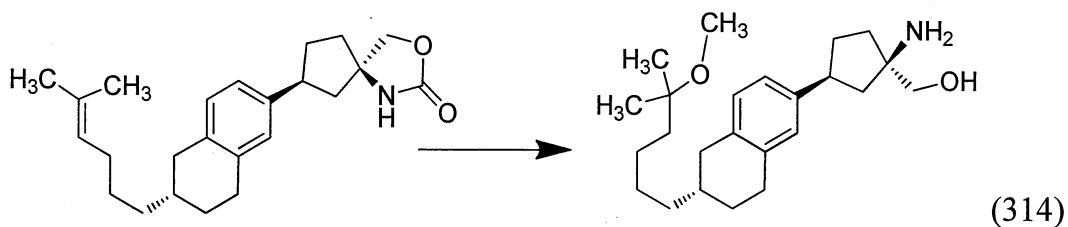
Bảng 17

Ví dụ số	Công thức cấu trúc	MW	HPLC ret. Time (min.)	Điều kiện HPLC	MS (M^{+1})
306		397,5	7,99	L	398
307		397,5	7,70	L	398
308		397,5	8,07	L	398

309		393,6	8,36	L	394
310		393,6	8,38	L	394
311		393,6	8,33	L	394
312		393,6	1,83	A	393
313		397,5	9,04	L	398

Ví dụ 314

((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(5-metoxi-5-metylhexyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xylopentyl)metanol

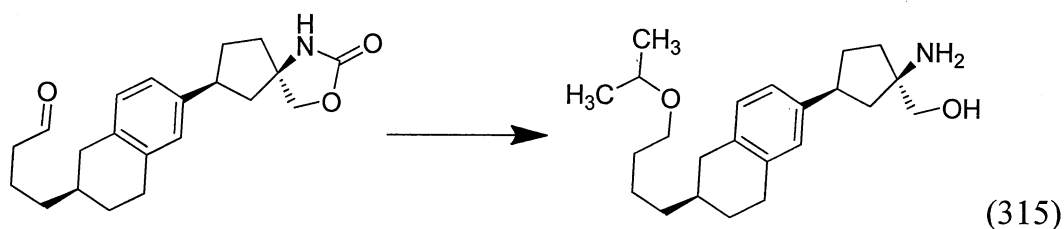


Hỗn hợp gồm (5R,7S)-7-((S)-6-(5-metylhex-4-en-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (20 mg, 0,054 mmol) trong MeOH (10 ml) được bổ sung thủy ngân (II) axetat (26,0 mg, 0,082 mmol).

Sau 1 giờ, LCMS cho thấy sự chuyển hóa gần như hoàn toàn thành pic mới mà có khối lượng của sản phẩm mong muốn như sản phẩm cộng Hg. Dung dịch chứa natri bohydrua (10,29 mg, 0,272 mmol) trong natri hydroxit (0,5 ml, 0,500 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này để loại bỏ Hg. Hỗn hợp này được lọc để loại bỏ chất rắn. Tiếp theo, dung dịch NaOH 1N bổ sung được thêm vào phần dịch lọc và hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ 95°C qua đêm. Hỗn hợp này được để nguội và được axit hóa bằng TFA sau đó, được tinh chế bằng HPLC. Các điều kiện HPLC: cột Phenomenex Luna 5 micron C18 (30 x 100 mm); MeCN (0,1% TFA)/nước (0,1% TFA); 20%-100% gradien trong 15 phút; 30 ml/min. Các phân đoạn tách được có khối lượng đúng được sấy thăng hoa qua đêm để thu được ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(5-metoxi-5-metylhexyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol, TFA (10 mg, 0,019 mmol). HPLC RT của pic = 7,62 min (điều kiện L) MS (m+1) = 374. ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,03-6,96 (m, 3H), 3,72-3,55 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,15-3,04 (m, 1H), 2,89-2,73 (m, 3H), 2,48-2,31 (m, 2H), 2,19-2,05 (m, 1H), 2,03-1,88 (m, 4H), 1,81-1,62 (m, 2H), 1,59-1,49 (m, 2H), 1,48-1,29 (m, 7H), 1,17 (s, 6H).

Ví dụ 315

((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-(4-isopropoxybutyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol

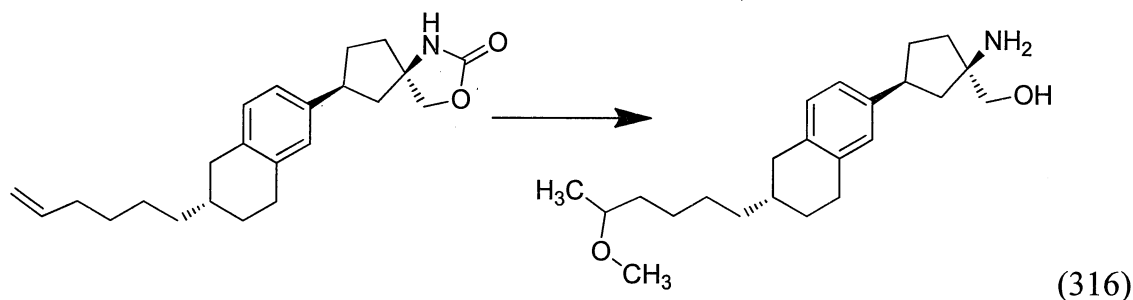


Dung dịch đã khuấy chứa 4-((R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)butanal (27 mg, 0,079 mmol), isoproxytrimethylsilan (0,070 ml, 0,395 mmol), và triethylsilan (0,063 ml, 0,395 mmol) trong nitrometan (1 ml) được bổ sung sắt (III) clorua (1,283 mg, 7,91 μmol) ở nhiệt độ 0°C dưới khí nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 15 min và ở nhiệt độ trong phòng trong 30 min. Hỗn hợp này được cô. Cặn được trộn với dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (1 ml) và được chiết bằng

ethyl axetat (3 x 1 ml). Các phần chiết ethyl axetat gộp lại được làm khô (Na_2SO_4) và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được hòa tan trong MeOH/DMSO (1:1) và được xử lý bằng dung dịch NaOH 1N ở nhiệt độ 95°C qua đêm. LCMS cho thấy sự thủy phân hoàn toàn. Hỗn hợp này được axit hóa bằng TFA sau đó, lọc và tinh chế bằng HPLC. Các điều kiện HPLC: cột Phenomenex Luna 5 micron C18 (30 x 100 mm); MeCN (0,1% TFA)/nước (0,1% TFA); 20%-100% gradien trong 15 phút; 30 ml/min. Các phân đoạn có khối lượng đúng được tách ra và được sấy thăng hoa qua đêm để thu được ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-(4-isopropoxybutyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol, TFA (25 mg, 0,048 mmol). MS ($m+1$) = 360. HPLC RT của pic = 7,48 min (điều kiện L). ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,03-6,95 (m, 3H), 3,74-3,56 (m, 3H), 3,48 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 3,18-3,03 (m, 1H), 2,93-2,71 (m, 3H), 2,49-2,31 (m, 2H), 2,20-2,05 (m, 1H), 2,03-1,87 (m, 4H), 1,73 (t, $J=12,8$ Hz, 2H), 1,58 (q, $J=6,5$ Hz, 2H), 1,54-1,45 (m, 2H), 1,45-1,30 (m, 3H), 1,17 (d, $J=6,2$ Hz, 6H).

Ví dụ 316

((1R,3S)-1-amino-3-((6S)-6-(5-metoxyhexyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol

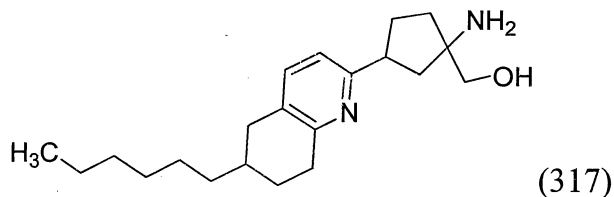


Hỗn hợp gồm (5R,7S)-7-((S)-6-(hex-5-en-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (38 mg, 0,107 mmol) trong MeOH (1 ml) được bổ sung thủy ngân (II) axetat (34,3 mg, 0,107 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 h sau đó, được kiểm tra bằng cách LCMS. LCMS cho thấy khối lượng sản phẩm mong muốn cộng với Hg. Dung dịch chứa natri bohydrua (20,33 mg, 0,537 mmol) trong dung dịch natri hydroxit 1M (1,075 ml, 1,075 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian một giờ. Hỗn hợp này được lọc để loại bỏ chất rắn. Sau đó, phần dịch

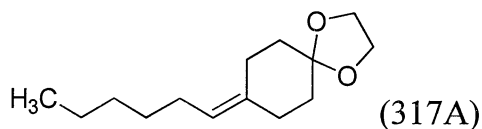
lọc được gia nhiệt trong dung dịch NaOH/MeOH 1N ở nhiệt độ 95°C qua đêm, được để nguội và được axit hóa bằng TFA, và sau đó, được tinh chế bằng HPLC. Các điều kiện HPLC: cột Phenomenex Luna 5 micron C18 (30 x 100 mm); MeCN (0,1% TFA)/nước (0,1% TFA); 20%-100% gradien trong 15 phút; 30 ml/min. Các phân đoạn có khối lượng đúng được tách ra và được sấy thăng hoa qua đêm để thu được ((1R,3S)-1-amino-3-((6S)-6-(5-metoxihexyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl) metanol, TFA (18 mg, 0,037 mmol). HPLC RT của pic = 7,69/ min (điều kiện L) MS (m+1) = 360. ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,03-6,96 (m, 3H), 3,72-3,56 (m, 2H), 3,39-3,35 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,18-3,03 (m, 1H), 2,91-2,74 (m, 3H), 2,49-2,30 (m, 2H), 2,18-2,05 (m, 1H), 2,03-1,87 (m, 4H), 1,80-1,64 (m, 2H), 1,56 (d, J=3,7 Hz, 1H), 1,50-1,27 (m, 8H), 1,15 (d, J=6,2 Hz, 3H).

Các ví dụ từ 317 đến 322

(1-amino-3-(6-hexyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-yl)xyclopentyl)metanol



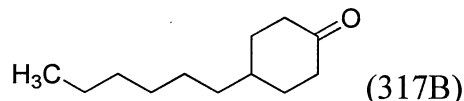
Điều chế hợp chất 317A: 8-hexyliden-1,4-dioxaspiro[4.5]decan



Hỗn hợp gồm muối hexyltriphenylphosphoni iodua (25,6 g, 54 mmol) trong THF (100 ml) được bổ sung LiHMDS (60 ml, 60,0 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 15 phút, sau đó, 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-on (8,43 g, 54,0 mmol) trong THF (100 ml) được bổ sung vào theo từng giọt. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế trên cột silicagel (120 g) bằng cách sử dụng gradien EtOAc/Hex (100% hexan với 4 CV sau đó, 0-30% EtOAc

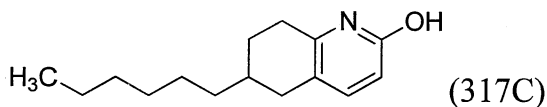
với 6 CV). Các phân đoạn tách được có sản phẩm mong muốn được cô và được làm khô trong chân không. Thu được 3,5 g 8-hexyliden-1,4-dioxaspiro[4.5]decan.

Điều chế hợp chất 317B: 4-hexylxyclohexanon



Hỗn hợp gồm 8-hexyliden-1,4-dioxaspiro[4.5]decan (3,5 g, 15,60 mmol) trong MeOH (30 ml) được bổ sung chất xúc tác Pearlman (0,219 g, 1,560 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được hydro hóa ở áp suất 50 psi (344,738 kPa) trong 2 giờ. Hỗn hợp này được lọc và cô. Cặn được hòa tan trong axeton và được xử lý bằng dung dịch HCl 1N (20 ml mỗi lần). Sau khi khuấy trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô để thu được 4-hexylxyclohexanon (2,8 g, 15,36 mmol).

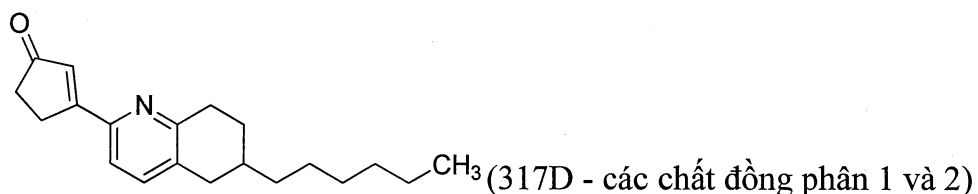
Điều chế hợp chất 317C: 6-hexyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-ol



Hỗn hợp gồm 4-hexylxyclohexanon (2,8 g, 15,36 mmol), pyrrolidin (1,397 ml, 16,89 mmol), và axit p-toluensulfonic monohydrat (0,088 g, 0,461 mmol) trong toluen (100 ml) được bổ sung hạt lưới sàng tách phân tử. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Hỗn hợp này được lọc và dung môi được loại bỏ. Nguyên liệu này được hòa tan trong MeOH (30 ml) trong bình chịu áp bằng thép không gỉ. Bình này được làm lạnh xuống nhiệt độ -78°C và amoniac được sục vào trong 10 phút. Metyl propiolat (3,87 ml, 46,1 mmol) được bổ sung vào và bình được đậy kín và gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh trong bể nước đá và sau đó, được mở hé rồi được mở ra. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế trên cột silicagel (80 g) bằng cách sử dụng gradien MeOH/DCM:DCM 20% (0-50% MeOH/DCM 20% với 15 CV). Các phân đoạn chứa sản phẩm được gộp lại,

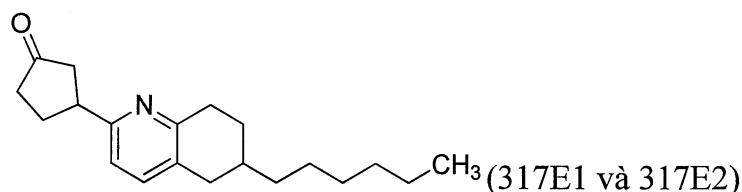
cô và làm khô trong chân không để thu được 6-hexyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-ol (2,5 g, 10,71 mmol).

Điều chế hợp chất 317D: 2-bromo-6-hexyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin (các chất đồng phân 1 và 2)



Hỗn hợp gồm 6-hexyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-ol (580 mg, 2,486 mmol) và phospho tribromua (4,97 ml, 4,97 mmol) trong toluen (5 ml) được bổ sung phospho oxybromua (713 mg, 2,486 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 3 ngày. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C và sau đó, được rót lên trên đá. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng ethyl axetat và được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế trên cột silicagel (40 g) bằng cách sử dụng gradien EtOAc/Hex (0-50% EtOAc với 12 CV). Các phân đoạn chứa sản phẩm được gộp lại, được cô và làm khô trong chân không để thu được 2-bromo-6-hexyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin (300 mg, 1,013 mmol).

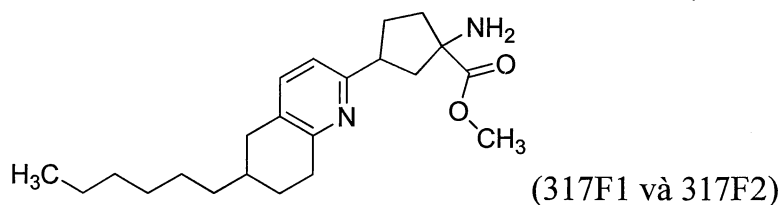
Điều chế các hợp chất 317E1 và 317E2: 3-(6-hexyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-yl)xycclopent-2-enon (các chất đồng phân 1 và 2)



Hỗn hợp gồm 2-bromo-6-hexyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin (885 mg, 2,99 mmol) trong THF (5 ml) được bổ sung n-BuLi (2,80 ml, 4,48 mmol) theo từng giọt. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút. Tiếp theo, 3-etoxyxycclopent-2-enon (1,774 ml, 14,94 mmol) và lantan clorua (1465 mg, 5,97 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ 0°C. Sau 3 giờ, phản ứng này được làm ngừng bằng nước. Hỗn hợp phản ứng này được

pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa. Lốp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế trên cột silicagel (80 g) bằng cách sử dụng gradien EtOAc/Hex (0-30% EtOAc với 20 CV). Các phân đoạn chứa sản phẩm được gộp lại, được cô và làm khô trong chân không để thu được 440 mg 3-(6-hexyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-yl)xyclopent-2-enon. ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,57-7,42 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 3,18 (dd, $J=5,0, 2,5$ Hz, 3H), 3,07-2,86 (m, 2H), 2,62 (dt, $J=5,0, 2,4$ Hz, 2H), 2,49 (dd, $J=16,9, 10,3$ Hz, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,80 (br. s., 1H), 1,54 (dtd, $J=13,2, 11,0, 5,5$ Hz, 1H), 1,42 (br. s., 4H), 1,33 (br. s., 6H), 1,00-0,82 (m, 3H). Các chất đồng phân được tách ra bằng cách SFC bằng cách sử dụng cột Chiralpak AD-H, 25 X 3 cm ID, 5 μm và rửa giải bằng CO_2/MeOH tỷ lệ 70/30 ở tốc độ 85,0 ml/min. Hai phân đoạn thu được được cô và làm khô trong chân không. Chất đồng phân 1: Thu được 3-(6-hexyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-yl)xyclopent-2-enon (210 mg, 0,706 mmol). Chất đồng phân 2: Thu được 3-(6-hexyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-yl)xyclopent-2-enon (210 mg, 0,706 mmol).

Điều chế các hợp chất 317F1 và 317F2:



Hỗn hợp gồm 3-(6-hexyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-yl)xyclopent-2-enon (210 mg, 0,706 mmol) (chất đồng phân 1; điều chế hợp chất 317E1) trong MeOH (10 ml) và axit axetic (1 ml) được bổ sung chất xúc tác Pearlman (50 mg, 0,356 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được hydro hóa dưới bầu khí H_2 . Sau 3 giờ, hỗn hợp phản ứng này được lọc và cô trong chân không. Các chất đồng phân được tách ra bằng cách SFC bằng cách sử dụng cột Chiralpak IA-H, 25 X 2,1 cm ID, 5 μm và rửa giải bằng $\text{CO}_2/\text{MeOH-ACN}$ 1-1 tỷ lệ 95/5 ở tốc độ 50,0 ml/min. Hai phân đoạn thu được được cô và được làm khô trong chân không. Chất đồng phân 1A; thu được 45 mg; NMR là phù hợp với sản phẩm mong muốn ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,37-7,25 (m, 1H), 6,94 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 3,61-3,43 (m,

1H), 3,04-2,76 (m, 3H), 2,74-2,53 (m, 2H), 2,52-2,21 (m, 4H), 2,21-2,08 (m, 1H), 2,08-1,95 (m, 1H), 1,87-1,60 (m, 2H), 1,58-1,44 (m, 1H), 1,44-1,21 (m, 9H), 1,01-0,81 (m, 3H). Chất đồng phân 1B; thu được 33 mg; NMR là phù hợp với sản phẩm mong muốn. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,31 (d, J=7,7 Hz, 1H), 6,94 (d, J=7,9 Hz, 1H), 3,60-3,44 (m, 1H), 3,03-2,75 (m, 3H), 2,71-2,54 (m, 2H), 2,54-2,34 (m, 3H), 2,34-2,22 (m, 1H), 2,22-2,09 (m, 1H), 2,09-1,98 (m, 1H), 1,85-1,66 (m, 2H), 1,60-1,44 (m, 1H), 1,44-1,23 (m, 9H), 0,97-0,86 (m, 3H).

Điều chế các hợp chất 317G1 và 317G2: metyl 1-amino-3-(6-hexyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-yl)xcyclopentancarboxylat (các chất đồng phân 1 và 2)

Hỗn hợp gồm 3-(6-hexyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-yl)xcyclopentanon (45 mg, 0,150 mmol), amoni clorua (40,2 mg, 0,751 mmol), và natri xyanua (36,8 mg, 0,751 mmol) trong DCM (5 ml) được bổ sung amoniac trong MeOH (0,429 ml, 3,01 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được đậy kín và được khuấy trong 3 ngày. Phản ứng là chưa hoàn thành như được chỉ ra bằng phân tích LCMS. Natri xyanua bổ sung (36,8 mg, 0,751 mmol) và amoni clorua (40,2 mg, 0,751 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong một ngày nữa. LCMS cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng diclometan và được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô. Sản phẩm thô được hòa tan trong dioxan (1 ml), sau đó, axit axetic (1 ml) và HCl đậm đặc (1 ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô đến khô sau đó, nguyên liệu thô được hòa tan trong MeOH. HCl (g) được sục vào trong 5 phút. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 1 giờ. LCMS cho thấy sự chuyển hóa thành metyl este mong muốn. Hỗn hợp này được cô trong chân không và được tinh chế bằng HPLC. Các điều kiện HPLC: cột Phenomenex Luna 5 micron C18 (30 x 100 mm); MeCN (0,1% TFA)/nước (0,1% TFA); 20%-100% gradien trong 15 phút; 30 ml/min. Các phân đoạn tách được có khối lượng đúng và được sấy thăng hoa qua đêm. Thu được metyl 1-amino-3-(6-hexyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-yl)xcyclopentancarboxylat, TFA (37 mg, 0,078 mmol). ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,33-8,06 (m, 1H), 7,91-7,62 (m, 1H), 3,93 (s,

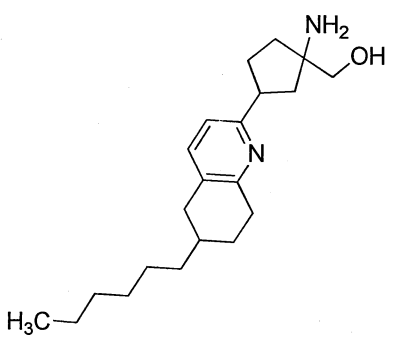
3H), 3,90-3,79 (m, 1H), 3,28-2,98 (m, 3H), 2,90 (dd, $J=13,9, 7,7$ Hz, 1H), 2,79-2,40 (m, 4H), 2,38-2,08 (m, 3H), 1,85 (br. s., 1H), 1,69-1,51 (m, 1H), 1,52-1,24 (m, 10H), 1,06-0,83 (m, 3H). Các chất đồng phân được tách ra bằng cách SFC bằng cách sử dụng cột Chiralpak OZ-H, 25 X 3 cm ID, 5 μ m và được rửa giải bằng CO₂/MeOH tỷ lệ 65/35 w/0,1% DEA ở tốc độ 85,0 ml/min. Hai phân đoạn thu được được cô và được làm khô trong chân không. Chất đồng phân 1: metyl 1-amino-3-(6-hexyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-yl)xyclopentancarboxylat, TFA (15 mg, 0,032 mmol). Chất đồng phân 2: metyl 1-amino-3-(6-hexyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-yl)xyclopentancarboxylat (18 mg, 0,050 mmol).

Ví dụ 317

Hỗn hợp gồm metyl 1-amino-3-(6-hexyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-yl)xyclopentancarboxylat, TFA (15 mg, 0,032 mmol) (chất đồng phân 1; điều chế hợp chất 317G1) trong MeOH (3 ml) được bổ sung natri bohđrua (7,21 mg, 0,190 mmol). Sau 2 giờ, phản ứng này được làm ngừng bằng nước. Hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn được nghiền trong TFA/MeCN, và sau đó được lọc. Phần dịch lọc được tinh chế bằng HPLC. Các điều kiện HPLC: cột Phenomenex Luna 5 micron C18 (30 x 100 mm); MeCN (0,1% TFA)/nước (0,1% TFA); 10%-100% gradien trong 15 phút; 30 ml/min. Các phân đoạn tách được có khối lượng đúng được sấy thăng hoa qua đêm để thu được (1-amino-3-(6-hexyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-yl)xyclopentyl)metanol, 2 TFA (12,6 mg, 0,021 mmol). ¹H NMR trong CD₃OD là phù hợp với sản phẩm mong muốn (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,21 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 3,80 (ddd, $J=10,7, 7,5, 3,3$ Hz, 1H), 3,75-3,63 (m, 2H), 3,28-3,01 (m, 3H), 2,56 (dd, $J=17,2, 10,6$ Hz, 1H), 2,48-2,25 (m, 3H), 2,22-2,08 (m, 2H), 2,07-1,89 (m, 2H), 1,89-1,77 (m, 1H), 1,59 (dtd, $J=13,3, 11,0, 5,8$ Hz, 1H), 1,47 (d, $J=3,1$ Hz, 4H), 1,36 (d, $J=3,1$ Hz, 6H), 1,00-0,88 (m, 3H); HPLC thời gian lưu = 6,81 min (điều kiện L); LC/MS $M^{+1} = 331$.

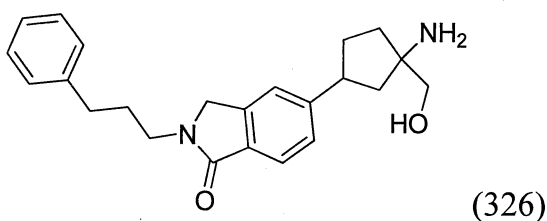
Các hợp chất ví dụ 318-322 trong Bảng 18 được điều chế theo quy trình chung của ví dụ 317.

Bảng 18

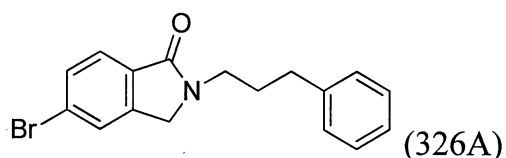
Ví dụ số	Công thức cấu trúc	MW	HPLC ret. Time (min.)	Điều kiện HPLC	MS (M^{+1})	Ghi chú
318		330,5	6,73	L	331	Chất đồng phân 1A2
319		330,5	6,80	L	331	Chất đồng phân 1B1
320		330,5	6,73	L	331	Chất đồng phân 1B2
321		330,5	6,95	L	331	Chất đồng phân 2A Hỗn hợp gồm 2 chất đồng phân không đối quang
322		330,5	6,95	L	331	Chất đồng phân 2B Hỗn hợp gồm 2 chất đồng phân không đối quang

Các ví dụ từ 326 đến 329

5-(3-amino-3-(hydroxymethyl)cyclopentyl)-2-(3-phenylpropyl)isoindolin-1-on



Điều chế hợp chất 326A: 6-bromo-2-(pentyloxy)quinolin



Dung dịch chứa methyl 4-bromo-2-(bromomethyl)benzoat (2,000 g, 6,49 mmol) và 3-phenyl-1-propylamin (1,016 ml, 7,14 mmol) trong EtOH (15 ml) được bổ sung kali cacbonat (1,346 g, 9,74 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được

gia nhiệt ở nhiệt độ 40°C trong 3 h. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng ethyl axetat và được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô. Dầu thô được tinh chế trên cột silicagel 80g bằng cách sử dụng gradien EtOAc/hexan 30-60% để thu được 5-bromo-2-(3-phenylpropyl)isoindolin-1-on (1,43 g, 4,33 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,77-7,71 (m, 1H), 7,66-7,59 (m, 2H), 7,35-7,26 (m, 2H), 7,24-7,15 (m, 3H), 4,35 (s, 2H), 3,69 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 2,79-2,66 (m, 2H), 2,13-1,96 (m, 2H).

Các ví dụ từ 326 đến 329

Lọ dùng được trong lò vi sóng đã được sấy khô trong lò có thanh khuấy được nạp 5-bromo-2-(3-phenylpropyl)isoindolin-1-on (750 mg, 2,271 mmol), ethyl 1-((diphenylmetylen) amino)xylopent-3-encarboxylat (1233 mg, 3,86 mmol), paladi(II) axetat (102 mg, 0,454 mmol), triphenylphosphin (238 mg, 0,908 mmol), kali axetat (446 mg, 4,54 mmol) và DMA (20 ml). Hỗn hợp này được sục bằng khí nitơ trong 10 phút. Dung dịch này được xử lý trong vi sóng CEM: 60 phút ở nhiệt độ 140°C. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng ethyl axetat và được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế trên cột silicagel (80 g) bằng cách sử dụng gradien EtOAc/Hex (0-100% EtOAc trong 20 phút) để thu được 825 mg nguyên liệu. Cặn này được hòa tan trong ete (20 ml) và được xử lý bằng dung dịch HCl 6N trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng ethyl axetat và được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô. Cặn này được hòa tan trong etanol (20 ml) và natri bohydrua (859 mg, 22,71 mmol) được bổ sung vào theo từng phần trong vài giờ cho đến khi không còn nguyên liệu ban đầu. Phản ứng này được làm ngừng bằng dung dịch HCl 1N. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng ethyl axetat và được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô. Cặn này được hòa tan trong MeOH và Pd/C 10% được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được hydro hóa dưới bầu khí H_2 trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và được tinh chế bằng HPLC. Các điều kiện HPLC: cột Phenomenex Luna 5

micron C18 (30 x 100 mm); MeCN(0,1% TFA)/ nước (0,1% TFA); 30%-100% gradien trong 10 phút; 30 ml/min. các phân đoạn có khối lượng đúng được tách ra, được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng bão hòa NaHCO₃, và được chiết trở lại hai lần bằng EtOAc. Lốp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô để thu được 275 mg 5-(3-amino-3-(hydroxymetyl) xyclopentyl)-2-(3-phenylpropyl)isoinolin-1-on. Các chất đồng phân riêng rẽ được tách ra bằng cách sử dụng cột CHIRALPAK[®] AD-H dưới điều kiện SFC (20% MeOH với 0,5% DEA trong CO₂).

Hợp chất ví dụ 326 (33 mg) HPLC thời gian lưu = 5,55 min (điều kiện H); LC/MS M⁺ = X; ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,78 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,38-7,27 (m, 5H), 7,25-7,16 (m, 3H), 4,34 (s, 2H), 3,68 (t, J=7,3 Hz, 2H), 3,52 (d, J=5,9 Hz, 2H), 2,16-1,87 (m, 8H), 1,83-1,66 (m, 2H), 1,66-1,52 (m, 1H).

Hợp chất ví dụ 327 (105 mg) HPLC thời gian lưu = 5,61 min (điều kiện H); LC/MS M⁺ = X; ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,77 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,25-7,16 (m, 3H), 4,34 (s, 2H), 3,68 (t, J=7,3 Hz, 2H), 3,56 (br. s., 2H), 3,20 (t, J=7,5 Hz, 1H), 2,77-2,61 (m, 2H), 2,45-2,31 (m, 1H), 2,21-2,08 (m, 1H), 2,08-1,90 (m, 3H), 1,83 (br. s., 2H), 1,65 (t, J=12,0 Hz, 1H).

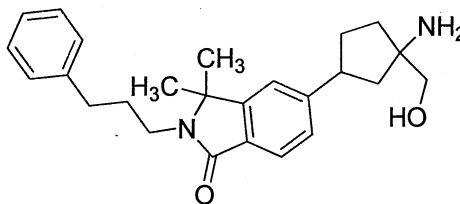
Hợp chất ví dụ 328 (25 mg) HPLC thời gian lưu = 5,47 min (điều kiện H); LC/MS M⁺ = X; ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,78 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,38-7,26 (m, 4H), 7,25-7,17 (m, 3H), 4,34 (s, 2H), 3,68 (t, J=7,3 Hz, 2H), 3,52 (d, J=5,9 Hz, 2H), 3,36 (dd, J=10,1, 4,2 Hz, 1H), 2,80-2,63 (m, 2H), 2,14-1,91 (m, 5H), 1,88-1,67 (m, 2H), 1,62 (dd, J=12,7, 5,2 Hz, 1H).

Hợp chất ví dụ 329 (100 mg) HPLC thời gian lưu = 5,60 min (điều kiện H); LC/MS M⁺ = X; ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,77 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 2H), 7,23-7,14 (m, 3H), 4,33 (s, 2H), 3,67 (t, J=7,3 Hz, 2H), 3,48 (d, J=8,6 Hz, 2H), 3,19 (t, J=7,6 Hz, 1H), 2,34 (dd, J=12,8, 8,1 Hz, 1H), 2,21-1,88 (m, 6H), 1,87-1,64 (m, 2H), 1,54 (t, J=11,8 Hz, 1H).

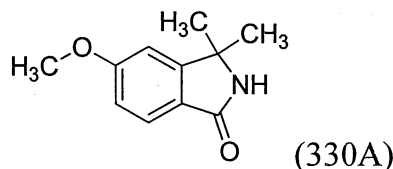
Hóa học lập thể tuyệt đối của các chất đồng phân không được xác định.

Các ví dụ từ 330 đến 332

5-(3-amino-3-(hydroxymethyl)cyclopentyl)-3,3-dimethyl-2-(3-phenylpropyl)isoindolin-1-on

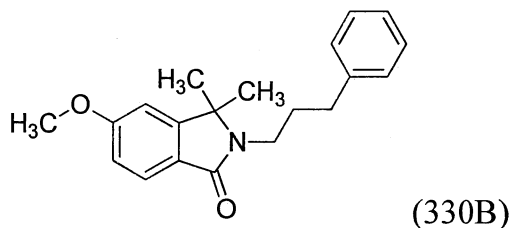


Điều chế hợp chất 330A: 5-metoxi-3,3-dimetylisoindolin-1-on



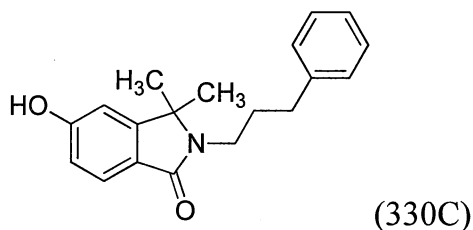
Hỗn hợp gồm axit 2-(3-metoxiphenyl)-2-metylpropanoic (13,01 g, 67 mmol) và Et₃N (9,34 ml, 67,0 mmol) trong toluen (200 ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung diphenylphosphoryl azit (14,40 ml, 67,0 mmol). Sau 30 min ở nhiệt độ 0°C, hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng sau đó, được hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô. Cặn thô được hòa tan trong DCE (100 ml) và được bổ sung theo từng giọt vào huyền phù đặc chứa sắt(III) clorua (23,91 g, 147 mmol) trong DCE (300 ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 2 giờ và được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch axit tartric 1M và được khuấy trong 30 phút. Lớp hữu cơ được tách ra rồi được làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế trên cột silicagel (40 g) bằng cách sử dụng gradien EtOAc/Hex (40-100% EtOAc với 11 CV sau đó, được giữ ở 100% EtOAc cho đến khi sản phẩm được rửa giải hoàn toàn) để thu được 4,9 g 5-metoxi-3,3-dimetylisoindolin-1-on. HPLC thời gian lưu = 0,87 min (điều kiện G); LC/MS M⁺ = 192; ¹H NMR (400 MHz, *clorofom-d*) δ ppm 7,74 (1 H, d, *J*=7,70 Hz), 7,40 (1 H, br. s.), 6,97 (1 H, d, *J*=7,48 Hz), 6,87 (1 H, br. s.), 3,90 (3 H, br. s.), 1,55 (6 H, br. s.).

Điều chế hợp chất 330B: 5-metoxi-3,3-dimetyl-2-(3-phenylpropyl)isoindolin-1-on



Hỗn hợp gồm 5-metoxi-3,3-dimetylisoindolin-1-on (1,8 g, 9,41 mmol) trong DMF (50 ml) được bổ sung natri hydrua (0,565 g, 14,12 mmol) theo từng phần. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C trong 1 giờ tiếp theo bổ sung 3-iodopropyl)benzen (3,03 ml, 18,83 mmol). Phản ứng chưa hoàn thành sau 2 giờ. Natri hydrua bổ sung (0,565 g, 14,12 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt qua đêm. Phản ứng vẫn chưa hoàn thành. Natri hydrua bổ sung (0,565 g, 14,12 mmol) được thêm vào và tiếp tục gia nhiệt trong thêm 4 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa hai lần bằng dung dịch NaCl bão hòa. Lốp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế trên cột silicagel (40 g) bằng cách sử dụng gradien EtOAc/Hex (0-100% EtOAc với 13 CV) để thu được 850 mg 5-metoxi-3,3-dimetyl-2-(3-phenylpropyl)isoindolin-1-on. HPLC thời gian lưu = 1,00 min (điều kiện G); LC/MS M⁺ = 310; ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,75 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,46-7,14 (m, 5H), 6,96 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,86 (d, J=2,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,75 (td, J=7,8, 5,4 Hz, 2H), 2,16-2,02 (m, 2H), 2,00-1,86 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,46 (s, 3H). MS (m+1) = 310.

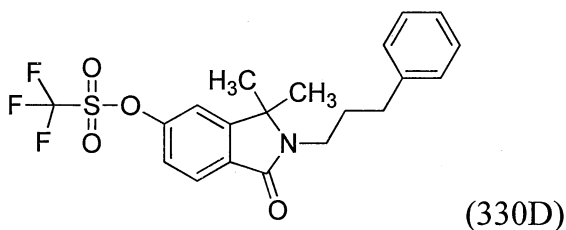
Điều chế hợp chất 330C: 5 5-hydroxy-3,3-dimetyl-2-(3-phenylpropyl)isoindolin-1-on



Hỗn hợp gồm 5-metoxi-3,3-dimetyl-2-(3-phenylpropyl)isoindolin-1-on (850 mg, 2,75 mmol) trong DCM (thể tích: 10 ml) được bổ sung BBr₃ trong DCM (5,49 ml, 5,49 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng

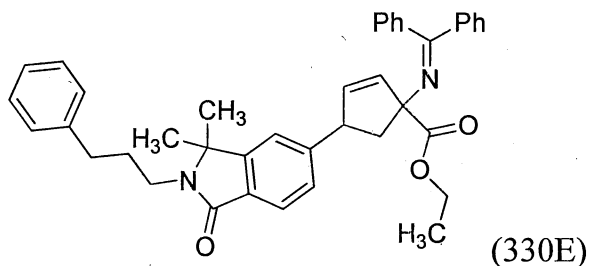
dung dịch NaHCO_3 bão hòa. Lốp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô. DCM được bổ sung vào và nguyên liệu rắn được kết tủa. Hỗn hợp này được để trong tủ lạnh trong 1 giờ. Chất rắn được gom lại bằng cách lọc và được làm khô để thu được 450 mg 5-hydroxy-3,3-dimetyl-2-(3-phenylpropyl)isoindolin-1-on dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. HPLC thời gian lưu = 0,87 min (điều kiện G); LC/MS $M^{+1} = 296$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,08 (1 H, s), 7,43 (1 H, d, $J=8,14$ Hz), 7,13-7,35 (5 H, m), 6,92 (1 H, d, $J=1,98$ Hz), 6,82 (1 H, dd, $J=8,25, 2,09$ Hz), 3,36-3,41 (2 H, m), 2,60-2,73 (2 H, m), 1,80-1,98 (2 H, m), 1,39 (6 H, s). MS ($m+1$) = 295.

Điều chế hợp chất 330D: 3,3-dimetyl-1-oxo-2-(3-phenylpropyl)isoindolin-5-yl triflometansulfonat



Hỗn hợp gồm 5-hydroxy-3,3-dimetyl-2-(3-phenylpropyl)isoindolin-1-on (440 mg, 1,490 mmol) và pyridin (361 μl , 4,47 mmol) trong DCM được bổ sung triflic anhydrit (377 μl , 2,234 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong một giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa. Lốp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô để thu được 600 mg 3,3-dimetyl-1-oxo-2-(3-phenylpropyl)isoindolin-5-yl triflometansulfonat, chất này được sử dụng ngay ở bước tiếp theo. HPLC thời gian lưu = 1,09 min (điều kiện G); LC/MS $M^{+1} = 428$.

Điều chế hợp chất 330E: Etyl 4-(3,3-dimetyl-1-oxo-2-(3-phenylpropyl)isoindolin-5-yl)-1-(diphenylmetylenamino)xyclopent-2-encarboxylat



Lọ dùng được trong lò vi sóng đã được sấy khô trong lò có thanh khuấy được nạp 3,3-dimetyl-1-oxo-2-(3-phenylpropyl)isoindolin-5-yl triflometansulfonat (662 mg, 1,550 mmol), etyl 1-((diphenylmetylen)amino)cyclopent-3-encarboxylat (330 mg, 1,033 mmol), paladi(II) axetat (46,4 mg, 0,207 mmol), triphenylphosphin (108 mg, 0,413 mmol), kali axetat (203 mg, 2,066 mmol) và DMA (4 ml). Hỗn hợp này được sục bằng khí nitơ trong 10 phút. Dung dịch này được xử lý trong vi sóng CEM: 60 phút ở nhiệt độ 140°C. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế trên cột silicagel (80 g) bằng cách sử dụng gradien EtOAc/Hex (0-100% EtOAc trong 20 phút) để thu được 330 mg etyl 4-(3,3-dimetyl-1-oxo-2-(3-phenylpropyl)isoindolin-5-yl)-1-((diphenylmetylenamino)cyclopent-2-encarboxylat. HPLC thời gian lưu = 1,05 min (điều kiện G); LC/MS M⁺ = 597.

Các ví dụ từ 330 đến 332

Hỗn hợp gồm etyl 4-(3,3-dimetyl-1-oxo-2-(3-phenylpropyl)isoindolin-5-yl)-1-((diphenylmetylen)amino)cyclopent-2-encarboxylat (330 mg, 0,553 mmol) trong ete (10 ml) được bổ sung dung dịch HCl 6N (5 ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô. Cặn được hòa tan trong MeOH (10,00 ml) và natri bohydrua (105 mg, 2,76 mmol) được bổ sung vào. Natri bohydrua bổ sung (105 mg, 2,76 mmol) được thêm vào cho đến khi LCMS cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn của nguyên liệu ban đầu. Phản ứng này được làm ngừng bằng dung dịch HCl 1N sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung

dịch NaHCO_3 bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô. Cặn được hòa tan trong MeOH và Pd/C (58,8 mg, 0,553 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được hydro hóa dưới bầu khí H_2 trong 1 giờ, và sau đó, lọc và tinh chế bằng HPLC. Các điều kiện HPLC: cột Phenomenex Luna 5 micron C18 (30 x 100 mm); MeCN (0,1% TFA)/nước (0,1% TFA); 20%-100% gradien trong 15 phút; 30 ml/min. Thu được 100 mg 5-(3-amino-3-(hydroxymetyl)xyclopentyl)-3,3-dimetyl-2-(3-phenylpropyl)isoindolin-1-on. Các chất đồng phân riêng rẽ được tách ra bằng cách sử dụng cột CHIRALPAK[®] AS-H dưới điều kiện SFC (15% MeOH/IPA (1:1) với 0,5% DEA trong CO_2).

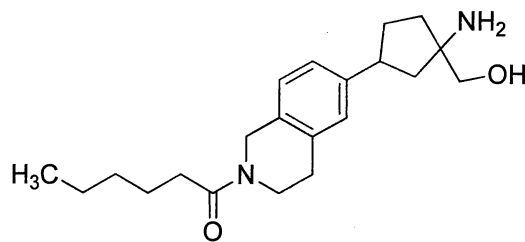
Ví dụ 330: Phân đoạn 1 (4 mg, hỗn hợp gồm hai chất đồng phân) HPLC thời gian lưu = 6,98 min (điều kiện H); LC/MS $\text{M}^{+1} = 393$; ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,77-7,64 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,47-7,38 (m, 1H), 7,35-7,23 (m, 4H), 7,22-7,14 (m, 1H), 3,81-3,61 (m, 2H), 3,55-3,45 (m, 3H), 2,74 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 2,36-2,18 (m, 2H), 2,11-2,00 (m, 3H), 1,99-1,76 (m, 3H), 1,50 (s, 6H).

Ví dụ 331: Phân đoạn 2 (13 mg, cùng không đối xứng) HPLC thời gian lưu = 7,02 min (điều kiện H); LC/MS $\text{M}^{+1} = 393$; ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,67 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48-7,39 (m, 1H), 7,34-7,24 (m, 4H), 7,23-7,11 (m, 1H), 3,60-3,42 (m, 4H), 3,24 (ddd, $J=11,2, 7,1, 4,0$ Hz, 1H), 2,74 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 2,31 (dd, $J=13,0, 7,7$ Hz, 1H), 2,18-1,97 (m, 4H), 1,92-1,71 (m, 2H), 1,68-1,56 (m, 1H), 1,49 (s, 6H), MS ($m+1$) = 393.

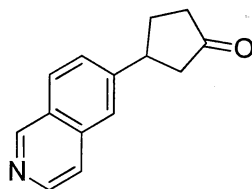
Ví dụ 332: Phân đoạn 3 (17 mg, cùng không đối xứng) HPLC thời gian lưu = 6,99 min (điều kiện H); LC/MS $\text{M}^{+1} = 393$; ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,67 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (dd, $J=7,9, 1,1$ Hz, 1H), 7,33-7,23 (m, 4H), 7,22-7,15 (m, 1H), 3,57-3,44 (m, 4H), 3,23 (ddd, $J=10,9, 7,4, 3,7$ Hz, 1H), 2,74 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 2,31 (dd, $J=13,1, 7,8$ Hz, 1H), 2,15-1,97 (m, 4H), 1,89-1,69 (m, 2H), 1,67-1,56 (m, 1H), 1,49 (s, 6H), MS ($m+1$) = 393. Hóa học lập thể tuyệt đối của các chất đồng phân không được xác định.

Các ví dụ từ 333 đến 335

1-(6-(3-amino-3-(hydroxymetyl)xyclopentyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)hexan-1-on



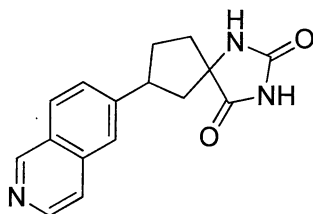
Điều chế hợp chất 333A: 3-(isoquinolin-6-yl)xyclopentanon



(333A)

Hỗn hợp gồm 6-bromoisoquinolin (2 g, 9,61 mmol), xyclopent-2-enol (2,021 g, 24,03 mmol), và kali axetat (2,83 g, 28,8 mmol) trong DMF (50 ml) được bổ sung tetrabutylamoni clorua (2,67 g, 9,61 mmol) và paladi (II) axetat (0,216 g, 0,961 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được loại khí bằng khí nitơ và sau đó, được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế trên cột silicagel (80 g) bằng cách sử dụng gradien EtOAc/Hex (20-100% EtOAc với 10 CV) để thu được 750 mg 3-(isoquinolin-6-yl)xyclopentanon. HPLC thời gian lưu = 0,52 min (điều kiện H); LC/MS M⁺ = 212. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 8,92 (dd, J=4,2, 1,8 Hz, 1H), 8,22-8,08 (m, 2H), 7,74-7,61 (m, 2H), 7,43 (dd, J=8,4, 4,2 Hz, 1H), 3,65 (tt, J=10,7, 6,9 Hz, 1H), 2,80 (dd, J=18,3, 7,7 Hz, 1H), 2,66-2,30 (m, 4H), 2,20-2,02 (m, 1H).

Điều chế hợp chất 333B: 7-(isoquinolin-6-yl)-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-2,4-dion

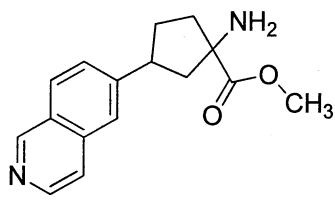


(333B)

Hỗn hợp gồm 3-(isoquinolin-6-yl)xyclopentanon (820 mg, 3,88 mmol) và kali xyanua (379 mg, 5,82 mmol) trong EtOH (20 ml) và nước (10 ml) trong bình chịu áp được bổ sung kali xyanua (379 mg, 5,82 mmol). Bình được đậy kín và

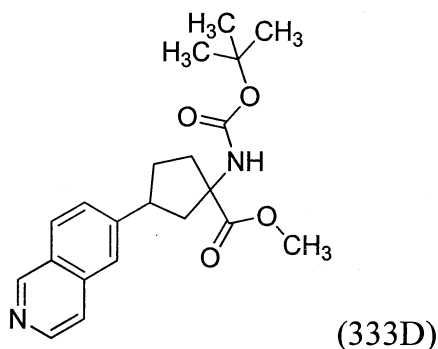
được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội và được mở hé. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng ethyl axetat và được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô để thu được 890 mg 7-(isoquinolin-6-yl)-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-2,4-dion. HPLC thời gian lưu = 0,65 min (điều kiện G); LC/MS $M^{+1} = 393$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,65 (d, $J=12,3$ Hz, 1H), 8,86 (dd, $J=4,2, 1,5$ Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,36-8,25 (m, 1H), 7,99 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,74 (ddd, $J=16,5, 8,7, 2,1$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J=8,4, 4,2$ Hz, 1H), 3,65-3,39 (m, 1H), 2,56 (dd, $J=13,6, 8,1$ Hz, 1H), 2,41-2,08 (m, 3H), 2,03-1,78 (m, 2H).

Điều chế hợp chất 333C: metyl 1-amino-3-(isoquinolin-6-yl)xyclopentancarboxylat



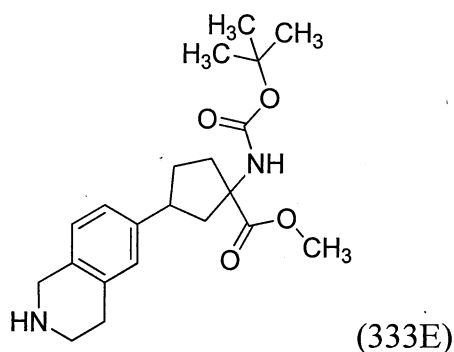
Hỗn hợp gồm 7-(isoquinolin-6-yl)-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-2,4-dion (890 mg, 3,16 mmol) trong MeOH (20 ml) được bổ sung dung dịch NaOH 2N. Sau khi gia nhiệt trong hai ngày, hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không và được làm khô. Sản phẩm thô được tạo huyền phù trong MeOH. HCl (g) được sục vào trong 15 phút sau đó, hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C. Dung môi được loại bỏ một phần trong chân không, sau đó, hỗn hợp này được lọc và được tinh chế bằng HPLC. Các điều kiện HPLC: cột Phenomenex Luna C18 5 micron (250 x 30 mm); 10-100% MeCN/nước (0,1% TFA); 25 phút gradien; 30 ml/min. Thu được 750 mg metyl 1-amino-3-(isoquinolin-6-yl)xyclopentancarboxylat. HPLC thời gian lưu = 0,43 min (điều kiện G); LC/MS $M^{+1} = 271$.

Điều chế hợp chất 333D: metyl 1-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(isoquinolin-6-yl) xyclopentancarboxylat



Hỗn hợp gồm methyl 1-amino-3-(isoquinolin-6-yl)cyclopentancarboxylat và DIEA (1,022 ml, 5,85 mmol) trong axetonitril (10 ml) được bổ sung (Boc)₂O (1,359 ml, 5,85 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế trên cột silicagel (24 g) bằng cách sử dụng gradien EtOAc/Hex (0-100% EtOAc với 12 CV). Thu được 380 mg methyl 1-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(isoquinolin-6-yl)cyclopentancarboxylat. HPLC thời gian lưu = 0,72 min (điều kiện G); LC/MS M⁺ = 371. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 8,88 (dd, J=4,2, 1,8 Hz, 1H), 8,09 (dd, J=18,3, 8,8 Hz, 2H), 7,73-7,63 (m, 2H), 7,39 (dd, J=8,3, 4,3 Hz, 1H), 5,36-5,02 (m, 1H), 3,81 (d, J=3,1 Hz, 3H), 3,68-3,43 (m, 1H), 2,67-2,25 (m, 3H), 2,21-1,80 (m, 3H), 1,47 (d, J=5,1 Hz, 9H).

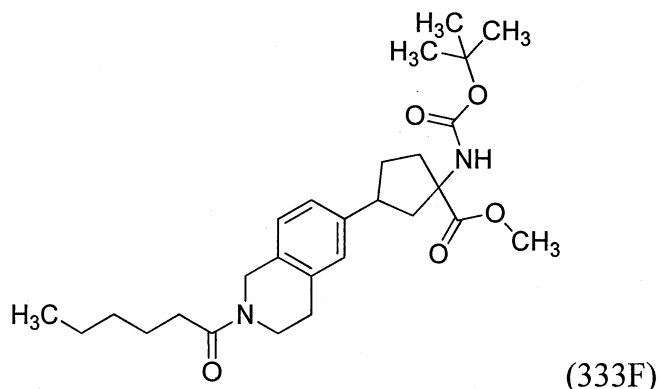
Điều chế hợp chất 333E: methyl 1-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl) cyclopentancarboxylat



Hỗn hợp gồm methyl 1-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(isoquinolin-6-yl) cyclopentancarboxylat (280 mg, 0,756 mmol) trong axit axetic (10 ml) được bổ sung platin(IV) oxit (17,16 mg, 0,076 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được hydro

hóa trên máy lắc Parr trong 2 giờ ở áp suất hydro 40 PSI (275,79 kPa). Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc và hỗn hợp này được cô để thu được 200 mg methyl 1-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)xyclopentancarboxylat. HPLC thời gian lưu = 0,70 min (điều kiện G); LC/MS $M^{+1} = 375$.

Điều chế hợp chất 333F: Metyl 1-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(2-hexanoyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)xyclopentancarboxylat



Hỗn hợp gồm methyl 1-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)xyclopentancarboxylat (200 mg, 0,534 mmol) và DIEA (200 μ l, 1,145 mmol) trong DCM (5 ml) được bổ sung hexanoyl clorua (74,7 μ l, 0,534 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế trên cột silicagel (24 g) bằng cách sử dụng gradien EtOAc/Hex (0-100% EtOAc với 13CV). Thu được 140 mg methyl 1-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(2-hexanoyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)xyclopentancarboxylat. HPLC thời gian lưu = 1,12 min (điều kiện G); LC/MS $M^{+1} = 473$.

Các ví dụ từ 333 đến 335

Hỗn hợp gồm methyl 1-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(2-hexanoyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)xyclopentancarboxylat (140 mg, 0,296 mmol) trong DCM (2 ml) được bổ sung TFA (2 ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ. LCMS cho thấy việc loại bỏ hoàn toàn nhóm Boc. Hỗn hợp này được

cô trong chân không, và MeOH (5 ml) được bổ sung vào tiếp theo bổ sung từng phần natri bohydrua (56,0 mg, 1,481 mmol). Sau một giờ, natri bohydrua bổ sung (112,0 mg, 3,5 mmol) được thêm vào. Phản ứng này được làm ngừng bằng nước. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô. Các điều kiện HPLC: cột Phenomenex Luna 5 micron C18 (30 x 100 mm); MeCN (0,1% TFA)/nước (0,1% TFA); 10%-100% gradien trong 15 phút; 30 ml/min. Thu được 44 mg 1-(6-(3-amino-3-(hydroxymetyl)xyclopentyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)hexan-1-on. Các chất đồng phân riêng rẽ được tách ra bằng cách sử dụng cột CHIRALPAK[®] AS-H dưới điều kiện SFC (15% MeOH với 0,1% DEA trong CO_2).

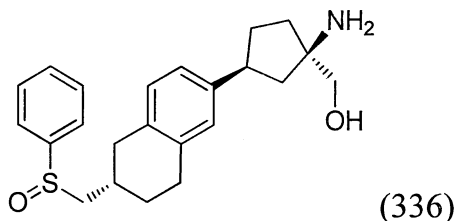
Ví dụ 333: Chất đồng phân 1 (9 mg, raxemic) HPLC thời gian lưu = 6,60 min (điều kiện H); LC/MS $\text{M}^{+1} = 393$. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,17 (br. s., 3H), 3,77 (t, $J=6,5$ Hz, 2H), 3,58-3,43 (m, 2H), 3,10 (tt, $J=11,3$, 7,2 Hz, 1H), 2,73 (t, $J=6,5$ Hz, 2H), 2,54 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,29 (dd, $J=13,1$, 7,6 Hz, 1H), 2,03-1,90 (m, 3H), 1,89-1,70 (m, 2H), 1,69-1,53 (m, 3H), 1,42-1,16 (m, 5H), 0,97-0,81 (m, 3H).

Ví dụ 334: Chất đồng phân 2 (10 mg, cùng không đối xứng) HPLC thời gian lưu = 6,54 min (điều kiện H); LC/MS $\text{M}^{+1} = 393$. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,13 (br. s., 3H), 3,76 (t, $J=6,6$ Hz, 2H), 3,62-3,45 (m, 2H), 3,43-3,36 (m, 1H), 2,85 (q, $J=7,3$ Hz, 1H), 2,72 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 2,54 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 2,28-2,01 (m, 2H), 1,98-1,87 (m, 2H), 1,81-1,51 (m, 5H), 1,45-1,10 (m, 6H), 0,89 (br. s., 3H).

Ví dụ 335: Chất đồng phân 3 (8,5 mg, cùng không đối xứng) HPLC thời gian lưu = 6,54 min (điều kiện H); LC/MS $\text{M}^{+1} = 393$. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,67 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (dd, $J=7,9$, 1,1 Hz, 1H), 7,33-7,23 (m, 4H), 7,22-7,15 (m, 1H), 3,57-3,44 (m, 4H), 3,23 (ddd, $J=10,9$, 7,4, 3,7 Hz, 1H), 2,74 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 2,31 (dd, $J=13,1$, 7,8 Hz, 1H), 2,15-1,97 (m, 4H), 1,89-1,69 (m, 2H), 1,67-1,56 (m, 1H), 1,49 (s, 6H), MS ($\text{m}+1$) = 393. Hóa học lập thể tuyệt đối của các chất đồng phân không được xác định.

Ví dụ 336

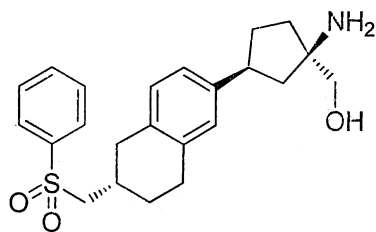
((1R,3S)-1-amino-3-((6S)-6-((phenylsulfinyl)methyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl) xyclopentyl)metanol



Dung dịch trong đã khuấy chứa ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-((phenylthio)methyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol (6 mg, 0,016 mmol), DMSO (0,035 ml, 0,490 mmol), và axit L-10-(-)-camphor sulfonic (18,96 mg, 0,082 mmol) trong diclometan (0,5 ml) và metanol (0,2 ml) đã được làm nguội bằng đá khô được bổ sung dung dịch *m*-CPBA 77% (3,66 mg, 0,016 mmol). Nhiệt độ được nâng lên đến 0°C trong 30 min. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 min và ở nhiệt độ trong phòng trong 30 min. Hỗn hợp này được cô và được tinh chế bằng cách sử dụng HPLC pha đảo (Waters Xbridge C18 19x100 mm; gradien trong 8 min từ 20 đến 100% dung môi B; dung môi A: 10% MeOH: 90% H₂O: 0,1% TFA; dung môi B: 90% MeOH, 10% H₂O, 0,1% TFA), cô, bazơ hóa bằng K₂CO₃, và chiết bằng etyl axetat thu được ((1R,3S)-1-amino-3-((6S)-6-((phenylsulfinyl)methyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol (6 mg, 0,015 mmol) dưới dạng chất rắn như thủy tinh. LC/MS M⁺ = 384. ¹H NMR (500 MHz, clorofom-d) δ 7,68-7,62 (m, 2H), 7,56-7,47 (m, 3H), 7,03-6,94 (m, 3H), 3,50-3,41 (m, 2H), 3,18-2,90 (m, 3H), 2,87-2,77 (m, 2H), 2,73-2,52 (m, 2H), 2,47-2,36 (m, 1H), 2,26 (dd, *J*=13,3, 7,8 Hz, 1H), 2,21-1,97 (m, 2H), 1,96-1,82 (m, 1H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,70-1,58 (m, 2H), 1,49 (dd, *J*=13,3, 11,1 Hz, 1H).

Ví dụ 337

((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-((phenylsulfonyl)methyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl) xyclopentyl)metanol



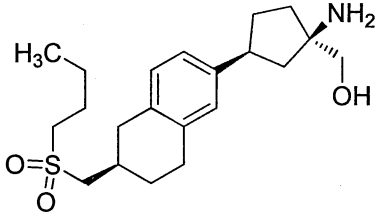
(337)

Dung dịch đã khuấy chứa ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-((phenylthio)methyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)xylopentyl)metanol (2 mg, 5,44 μmol) và axit L-10-(-)-camphor sulfonic (6,32 mg, 0,027 mmol) trong diclometan (5 ml) được bổ sung dung dịch *m*-CPBA 77% (3,13 mg, 10,88 μmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 h. Tinh chế bằng cách sử dụng HPLC pha đảo (Waters Xbridge C18 19x100 mm; gradien trong 8 min từ 30 đến 100% dung môi B; dung môi A: 10% MeOH: 90% H₂O: 0,1% TFA; dung môi B: 90% MeOH, 10% H₂O, 0,1% TFA), cô, bazơ hóa bằng dung dịch nước K₂CO₃, và chiết bằng etyl axetat thu được ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-((phenylsulfonyl)methyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)xylopentyl)metanol (2 mg, 4,76 μmol) dưới dạng chất rắn. LC/MS $M^{+1} = 400$. HPLC thời gian lưu = 7,04 min (điều kiện L) ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,99-7,93 (m, 2H), 7,77-7,70 (m, 1H), 7,68-7,61 (m, 2H), 7,01-6,87 (m, 3H), 3,53-3,42 (m, 2H), 3,27 (dd, $J=6,3, 5,0$ Hz, 2H), 3,07-2,88 (m, 2H), 2,80-2,71 (m, 2H), 2,55 (dd, $J=16,3, 9,9$ Hz, 1H), 2,40-2,14 (m, 2H), 2,09-1,95 (m, 2H), 1,95-1,67 (m, 3H), 1,64-1,49 (m, 2H).

Các ví dụ trong Bảng 19 được điều chế theo các quy trình chung trong các ví dụ 336 và 337.

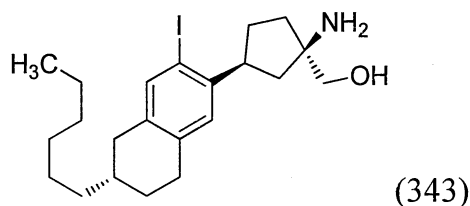
Bảng 19

Ví dụ số	Công thức cấu trúc	MW	HPLC ret. time (min.)	Điều kiện HPLC	MS (M^{+1})
338		363,6	2,21	C	364

339		379,6	2,17	C	380
-----	---	-------	------	---	-----

Ví dụ 343

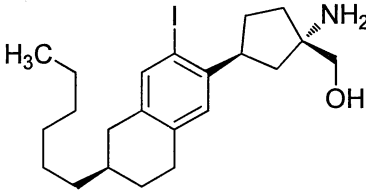
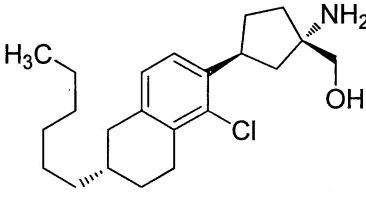
((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-hexyl-3-iodo-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)xylopentyl)metanol, TFA



Dung dịch chứa ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-hexyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)xylopentyl)metanol, TFA (xem PCT/US2014/017534) (10 mg, 0,023 mmol) trong TFA (1 ml) được bổ sung NIS (15,22 mg, 0,068 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 h, LCMS cho thấy nguyên liệu ban đầu được tiêu thụ hoàn toàn. Dung môi được loại bỏ và việc tinh chế trên HPLC điều chế được thực hiện. HPLC: điều kiện = tiêm 2 ml, thời gian gradien là 5 min, khởi động B = 20% đến 100%, thời gian dừng là 15 min, dung môi A= 0,1% TFA trong nước, dung môi B = 0,1% TFA trong MeCN, cột = LUNA, bước sóng 220 nm. ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-hexyl-3-iodo-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)xylopentyl) metanol, TFA (3,5 mg, 5,78 μ mol) tách được với độ tinh khiết >95%. HPLC thời gian lưu = 12,3 min (điều kiện L) LC/MS $M^{+1} = 456$. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,56 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 3,54-3,41 (m, 2H), 3,01 (tt, $J=11,1, 7,2$ Hz, 1H), 2,87-2,69 (m, 3H), 2,34 (dd, $J=16,2, 10,5$ Hz, 1H), 2,20 (dd, $J=13,0, 7,5$ Hz, 1H), 2,07-1,84 (m, 3H), 1,83-1,60 (m, 3H), 1,60-1,48 (m, 1H), 1,47-1,25 (m, 11H), 1,00-0,88 (m, 3H).

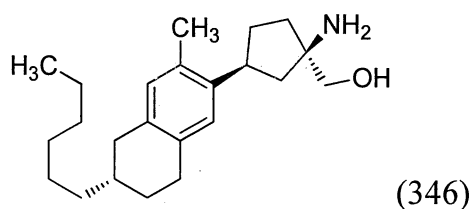
Các hợp chất ví dụ trong Bảng 20 được điều chế theo quy trình chung của ví dụ 343.

Bảng 20

Ví dụ số	Công thức cấu trúc	MW	HPLC ret. time (min.)	Phương pháp HPLC	MS (M^{+1})
344		455,4	12,2	L	456
345		363,9	10,9	L	364/ 366

Ví dụ 346

((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-hexyl-3-metyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol, TFA

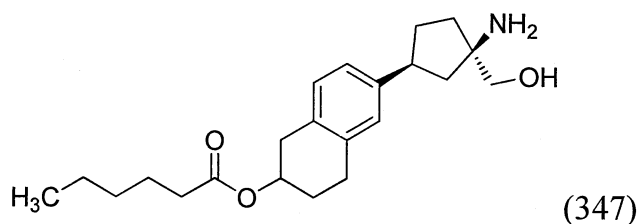


Dung dịch chứa ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-hexyl-3-iodo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol, TFA (90 mg, 0,158 mmol) (đã được làm khô bằng cách làm bay hơi toluen) và sắt (III) axetylaxetonat (11,16 mg, 0,032 mmol) trong hỗn hợp gồm THF (1,5 ml) và N-metyl-2-pyrrolidinon (0,3 ml) được bổ sung metylmagie bromua (0,263 ml, 0,790 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. LCMS cho thấy sản phẩm mong muốn cùng với SM và sản phẩm desiodo. Hỗn hợp này được tiêm vào cột HPLC. HPLC: điều kiện = tiêm 2 ml, thời gian gradien là 5 min, khởi động B = 20% đến 100%, thời gian dừng là 15 min, dung môi A = 0,1% TFA trong nước, dung môi B = 0,1% TFA trong MeCN, cột = LUNA, bước sóng 220. ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-hexyl-3-metyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol, TFA (15 mg, 0,031 mmol) tách được với độ tinh khiết >95%. HPLC thời gian lưu = 11,6 min (điều kiện L)

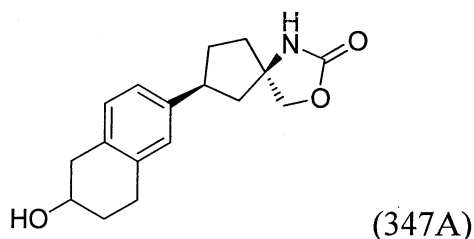
LC/MS $M^{+1} = 344$. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,05-6,99 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 3,54-3,41 (m, 2H), 3,01 (tt, $J=11,1, 7,2$ Hz, 1H), 2,87-2,69 (m, 3H), 2,34 (dd, $J=16,2, 10,5$ Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (dd, $J=13,0, 7,5$ Hz, 1H), 2,07-1,84 (m, 3H), 1,83-1,60 (m, 3H), 1,60-1,48 (m, 1H), 1,47-1,25 (m, 11H), 1,00-0,88 (m, 3H).

Ví dụ 347

6-((1S,3R)-3-amino-3-(hydroxymetyl)xcyclopentyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl hexanoat, TFA

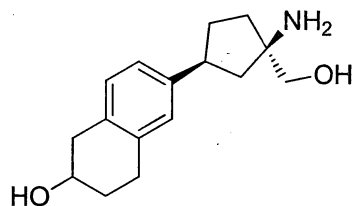


Điều chế hợp chất 347A: (5R,7S)-7-(6-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on



Dung dịch chứa (5R,7S)-7-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (200 mg, 0,701 mmol) trong MeOH (7009 μl) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung natri bohydrua (53,0 mg, 1,402 mmol) theo một phần. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 min và sau đó, được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. LCMS cho thấy đã hoàn thành. Dung môi được loại bỏ, huyền phù đặc được pha loãng bằng DCM và rửa hai lần bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô để tạo ra (5R,7S)-7-(6-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (201 mg, 0,699 mmol). Nguyên liệu này được sử dụng trực tiếp cho phản ứng tiếp theo. HPLC thời gian lưu = 0,75 min (điều kiện G); LC/MS $M^{+1} = 288$.

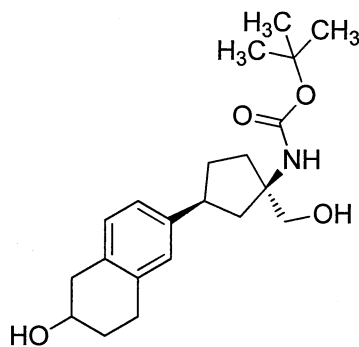
Điều chế hợp chất 347B: 6-((1S,3R)-3-amino-3-(hydroxymetyl)xyclopentyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol



(347B)

Hỗn hợp gồm (5R,7S)-7-(6-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (200 mg, 0,696 mmol) trong dioxan (5 ml) được bổ sung dung dịch NaOH 1N (6,96 ml, 6,96 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 14 h. LCMS cho thấy nguyên liệu ban đầu được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng H₂O. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô để thu được 6-((1S,3R)-3-amino-3-(hydroxymetyl)xyclopentyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol (180 mg, 0,689 mmol). HPLC thời gian lưu = 4,9 min (điều kiện L) LC/MS M⁺ = 262. ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,06-6,95 (m, 3H), 4,10-3,96 (m, 1H), 3,73-3,52 (m, 2H), 3,16-3,07 (m, 1H), 3,02 (dd, J=16,3, 4,6 Hz, 1H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,82 (dd, J=9,5, 5,9 Hz, 1H), 2,68 (dd, J=16,2, 8,0 Hz, 1H), 2,48-2,37 (m, 1H), 2,16-2,08 (m, 1H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,99-1,86 (m, 3H), 1,83-1,67 (m, 2H).

Điều chế hợp chất 347C: ((1R,3S)-3-(6-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1-(hydroxymetyl)xyclopentyl)carbamát

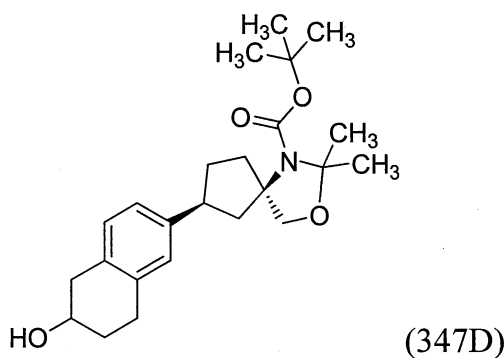


(347C)

Dung dịch chứa 6-((1S,3R)-3-amino-3-(hydroxymetyl)xyclopentyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol (182 mg, 0,696 mmol) trong DCM (6964 μl) được bổ sung BOC₂O (243 μl, 1,045 mmol) và triethylamin (146 μl, 1,045 mmol).

Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và LCMS cho thấy nguyên liệu ban đầu được tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng ethyl axetat và được rửa bằng dung dịch HCl 1N. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô để thu được tert-butyl ((1R,3S)-3-(6-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1-(hydroxymethyl) xyclopentyl)carbamát (250 mg, 0,692 mmol) dưới dạng dầu. HPLC thời gian lưu = 0,89 min (điều kiện G); LC/MS $M^{+1} = 364$.

Điều chế hợp chất 347D: (5R,7S)-tert-butyl 7-(6-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-2,2-dimetyl-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat



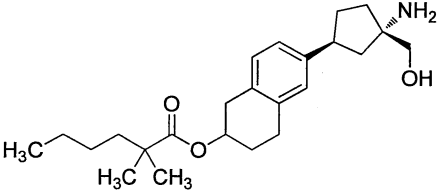
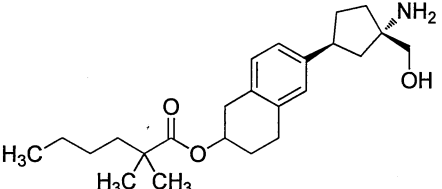
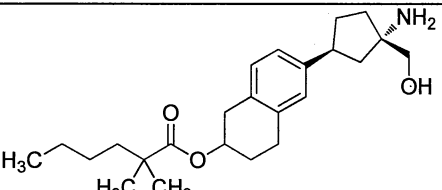
Dung dịch chứa tert-butyl ((1R,3S)-3-(6-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-1-(hydroxymethyl)xyclopentyl)carbamát (250 mg, 0,692 mmol) trong axeton (6916 μl) được bổ sung 2,2-dimetoxypropan (170 μl , 1,383 mmol) tiếp theo bổ sung $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (175 μl , 1,383 mmol). Phản ứng này được giám sát bằng cách LCMS và sau 1 h, một lượng đáng kể sản phẩm mong muốn (RT là 1,14 min) được tạo ra. Phản ứng này được làm ngừng bằng 0,5 ml Et_3N để tạo phức BF_3 . Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và được đặt trong chân không để thu được (5R,7S)-tert-butyl 7-(6-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-2,2-dimetyl-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (278 mg, 0,692 mmol). HPLC thời gian lưu = 1,16 min (điều kiện G); LC/MS $M^{+1} = 402$.

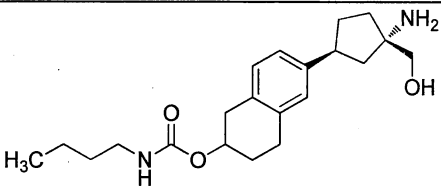
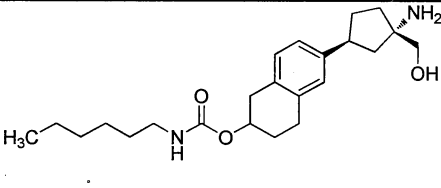
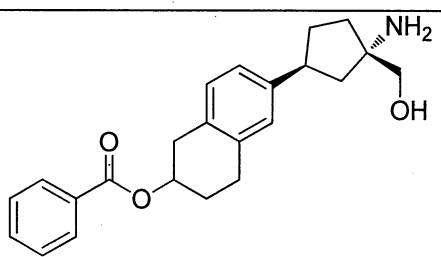
Dung dịch chứa (5R,7S)-tert-butyl 7-(6-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-2,2-dimetyl-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (0,040 g, 0,1 mmol) trong DCM (1,000 ml) được bổ sung pyridin (0,024 ml, 0,300 mmol) và hexanoyl clorua (0,028 ml, 0,200 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. LCMS cho thấy sự chuyển hóa nhanh thành sản phẩm mong muốn ở 1,41 min. HPLC

thời gian lưu = 1,41 min (điều kiện G); LC/MS $M^{+1} = 500,4$. Dung dịch này được bổ sung TFA (1 ml) và phản ứng được tiếp theo bằng LCMS. LCMS cho thấy sự chuyển hóa nhanh thành hợp chất mong muốn. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm, hòa tan trong MeOH và tinh chế bằng HPLC điều chế: HPLC: điều kiện = tiêm 2 ml, thời gian gradient là 5 min, khởi động B = 20% đến 100%, thời gian dừng là 15 min, dung môi A = 0,1% TFA trong nước, dung môi B = 0,1% TFA trong MeCN, cột = LUNA, bước sóng 220. 6-((1S,3R)-3-amino-3-(hydroxymethyl)cyclopentyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl hexanoat, TFA (16 mg, 0,030 mmol) tách được dưới dạng dầu không màu có độ tinh khiết >95%. HPLC thời gian lưu = 0,89 min (điều kiện G) LC/MS $M^{+1} = 361$. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,11-6,92 (m, 3H), 5,24-5,13 (m, 1H), 3,73-3,54 (m, 2H), 3,08 (dd, $J=16,6, 4,7$ Hz, 2H), 3,01-2,88 (m, 1H), 2,88-2,77 (m, 2H), 2,50-2,38 (m, 1H), 2,36-2,25 (m, 2H), 2,13 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 2,09-1,87 (m, 4H), 1,74 (t, $J=12,8$ Hz, 1H), 1,61 (quin, $J=7,1$ Hz, 3H), 1,43-1,22 (m, 4H), 0,96-0,83 (m, 3H).

Các hợp chất ví dụ trong Bảng 21 được điều chế theo các quy trình chung của ví dụ 347.

Bảng 21

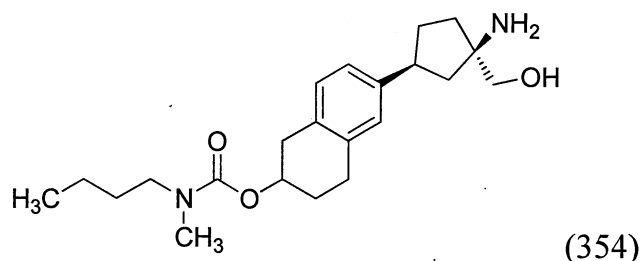
Ví dụ số	Công thức cấu trúc	MW	HPLC ret. time (min.)	Phương pháp HPLC	MS (M^{+1})	Ghi chú
348		387,6	0,84	G	388	
349		387,6	9,00	L	388	Chất đồng phân 1
350		387,6	9,05	L	388	Chất đồng phân 2

351		360,5	6,9	L	361	
352		388,3	7,9	L	389	
353		365,5	7,6	L	366	

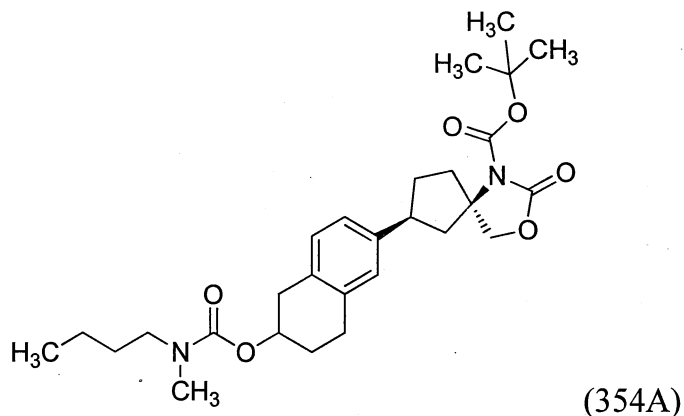
Quy trình tách đối với các ví dụ 349 và 350: Điều kiện sắc ký điều chế: Dụng cụ: Berger SFC MGII; cột: Chiral AD-H 25 X 3 cm ID, 5 μ m; tốc độ dòng: 85,0 ml/min; pha động: 85/15 CO₂/MeOH w/0,1% DEA; bước sóng detector: 220 nm; chế phẩm mẫu và thể tích tiêm: 2500 μ l của 20 mg được hòa tan trong 6 ml MeOH/ACN. Điều kiện sắc ký phân tích: Dụng cụ: SFC phân tích Berger; cột: Chiral AD-H 250 X 4,6 mm ID, 5 μ m; tốc độ dòng: 2,0 ml/min; pha động: 80/20 CO₂/MeOH w/0,1% DEA.

Ví dụ 354

6-((1S,3R)-3-amino-3-(hydroxymethyl)cyclopentyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl butyl(metyl)carbamate, TFA



Điều chế hợp chất 354A: (5R,7S)-tert-butyl 7-(6-((butyl(metyl)carbamoyl)oxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-2,2-dimethyl-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat



Dung dịch chứa (5R,7S)-tert-butyl 7-(6-((butylcarbamoyl)oxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-2,2-dimethyl-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (0,050 g, 0,1 mmol) trong THF (2 ml) được bổ sung kali tert-butoxit (0,045 g, 0,400 mmol) tiếp theo là MeI (0,025 ml, 0,400 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 h ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi LCMS cho thấy sự tiêu thụ hoàn toàn. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc và được rửa hai lần bằng dung dịch HCl 1N, làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thu được được sử dụng trực tiếp cho phản ứng tiếp theo. HPLC thời gian lưu = 1,95 min (điều kiện G); LC/MS $M^{+1} = 515$.

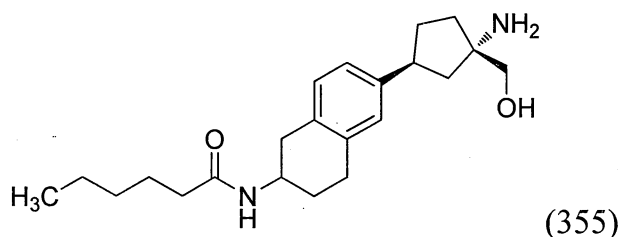
Ví dụ 354

Dung dịch chứa (5R,7S)-tert-butyl 7-(6-((butyl(metyl)carbamoyl)oxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-2,2-dimethyl-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-1-carboxylat (51,5 mg, 0,1 mmol) trong DCM (2 ml) được bổ sung TFA (1 ml). Dung dịch này được khuấy trong 30 min ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi LCMS cho thấy sự tiêu thụ hoàn toàn. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và dầu thu được được hòa tan trong MeOH. Dung dịch này được tiêm trên HPLC. Điều kiện = tiêm 2 ml, thời gian gradien là 5 min, khởi động B = 20% đến 100%, thời gian dừng là 15 min, dung môi A = 0,1% TFA trong nước, dung môi B = 0,1% TFA trong MeCN, cột = LUNA, bước sóng 220 thu được 6-((1S,3R)-3-amino-3-(hydroxymetyl)xylopentyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl butyl(metyl)carbammat, TFA (12 mg, 0,023 mmol) với độ tinh khiết >95%. HPLC thời gian lưu = 7,31 min (điều kiện L); LC/MS $M^{+1} = 375$. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,12-6,97 (m, 3H), 5,15-4,99 (m, 1H), 3,64 (dd, $J=13,9, 12,5$ Hz,

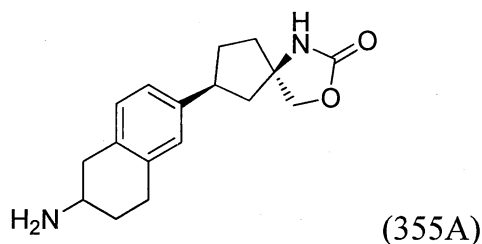
2H), 3,20-3,01 (m, 4H), 3,01-2,75 (m, 6H), 2,43 (dd, $J=12,2, 6,9$ Hz, 1H), 2,20-2,09 (m, 1H), 2,09-1,89 (m, 5H), 1,73 (t, $J=12,8$ Hz, 1H), 1,61-1,47 (m, 1H), 1,47-1,25 (m, 2H), 1,25-1,07 (m, 1H), 0,97 (t, $J=7,2$ Hz, 1,5H), 0,87-0,72 (m, 1,5H) hỗn hợp chất đồng phân hình học có tỷ lệ 1:1.

Ví dụ 355

N-(6-((1S,3R)-3-amino-3-(hydroxymethyl)cyclopentyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)hexanamit, TFA



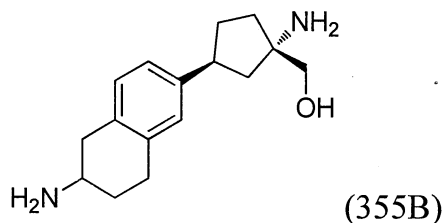
Điều chế hợp chất 355A: (5R,7S)-7-(6-amino-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on



Dung dịch chứa (5R,7S)-7-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (50 mg, 0,175 mmol) trong MeOH (1752 μ l) được bổ sung amoni axetat (135 mg, 1,752 mmol) tiếp theo bổ sung natri xyanobohydrua (16,52 mg, 0,263 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. LCMS cho thấy nguyên liệu ban đầu được tiêu thụ hoàn toàn. Tiếp theo, 4 ml dung dịch HCl 1N được bổ sung vào và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. DCM được bổ sung vào và lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng dung dịch HCl 1N. Lớp nước được bazơ hóa bằng dung dịch NaOH 1N và được chiết 3 lần bằng EtOAc. Các phân đoạn hữu cơ được gộp lại, được làm khô và cô thu được (5R,7S)-7-(6-amino-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (44 mg, 0,154 mmol) dưới dạng dầu màu nâu. Nguyên

liệu này được sử dụng trực tiếp cho phản ứng tiếp theo. HPLC thời gian lưu = 0,55 min (điều kiện G); LC/MS $M^{+1} = 287$.

Điều chế hợp chất 355B: ((1R,3S)-1-amino-3-(6-amino-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol



Dung dịch chứa (5R,7S)-7-(6-amino-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (44 mg, 0,154 mmol) trong dioxan (1536 μ l) trong lọ được bổ sung NaOH (1536 μ l, 1,536 mmol). Lọ này được đậy kín và được làm ấm đến nhiệt độ 100°C trong 1 h. LCMS cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn. Tiếp theo, 4 ml dung dịch NaOH 1N được bổ sung vào và lớp nước được rửa ba lần bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được gộp lại, làm khô và cô thu được ((1R,3S)-1-amino-3-(6-amino-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl) xyclopentyl)metanol (20 mg, 0,077 mmol) dưới dạng dầu. HPLC thời gian lưu = 0,42 min (điều kiện G); LC/MS $M^{+1} = 261$.

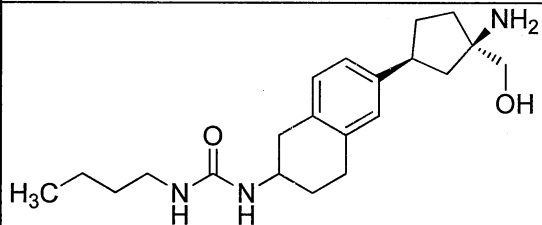
Ví dụ 355

Dung dịch chứa ((1R,3S)-1-amino-3-(6-amino-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol (10 mg, 0,038 mmol) trong DCM (384 μ l) được bổ sung hexanoyl clorua (6,44 μ l, 0,046 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 15 min và phản ứng này được làm ngừng bằng dung dịch NaOH 1N. Lớp nước được chiết 3 lần bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được gộp lại, được làm khô và cô dưới áp suất giảm. Dầu thu được được hòa tan trong MeOH. Dung dịch này được tiêm lên trên HPLC điều chế: điều kiện = tiêm 2 ml, thời gian gradient là 5 min, khởi động B = 20% đến 100%, thời gian dừng là 15 min, dung môi A = 0,1% TFA trong nước, dung môi B = 0,1% TFA trong MeCN, cột = LUNA, bước sóng 220 nm. N-(6-((1S,3R)-3-amino-3-(hydroxymetyl)xyclopentyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)hexanamit, TFA

(3,7 mg, 7,44 μmol) thu được có độ tinh khiết $>95\%$. HPLC thời gian lưu = 6,59 min (điều kiện L) LC/MS $M^{+1} = 359$. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,10-6,98 (m, 3H), 4,13-4,00 (m, 1H), 3,64 (dd, $J=13,6, 11,0$ Hz, 2H), 3,20-3,07 (m, 1H), 3,01 (dd, $J=16,0, 4,5$ Hz, 1H), 2,90 (dd, $J=8,0, 5,0$ Hz, 2H), 2,65 (dd, $J=16,3, 9,7$ Hz, 1H), 2,43 (dd, $J=13,3, 6,1$ Hz, 1H), 2,21 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,17-2,01 (m, 2H), 2,01-1,87 (m, 3H), 1,79-1,57 (m, 4H), 1,44-1,27 (m, 4H), 0,94 (t, $J=7,0$ Hz, 3H).

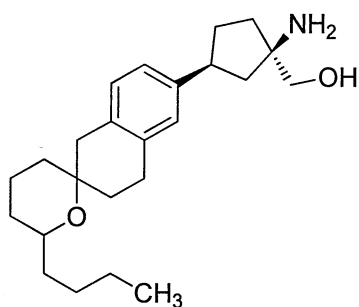
Hợp chất ví dụ 356 trong Bảng 22 được điều chế theo quy trình chung của ví dụ 355.

Bảng 22

Ví dụ số	Công thức cấu trúc	MW	HPLC ret. time (min.)	Phương pháp HPLC	MS (M^{+1})
356		359,5	0,61	G	360

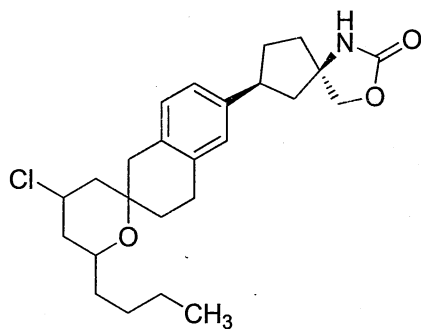
Ví dụ 357

((1R,3S)-1-amino-3-(6'-butyl-3,3',4,4',5',6'-hexahydro-1H-spiro[naphtalen-2,2'-pyran]-6-yl)xyclopentyl)metanol



(357)

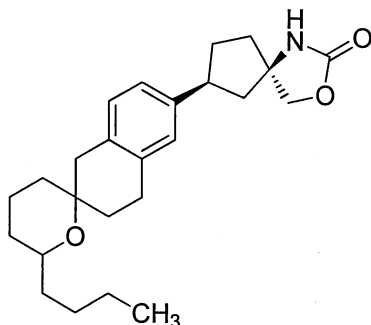
Điều chế hợp chất 357A: 5R,7S)-7-(6'-butyl-4'-clo-3,3',4,4',5',6'-hexahydro-1H-spiro[naphtalen-2,2'-pyran]-6-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on



(357A)

Dung dịch chứa (5R,7S)-7-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (200 mg, 0,701 mmol) và oct-1-en-4-ol (180 μ l, 1,402 mmol) trong CH_2Cl_2 (7009 μ l) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung thiếc(IV) clorua (841 μ l, 0,841 mmol). LCMS cho thấy phản ứng đã hoàn thành trong vòng 2 h. Phản ứng này được làm ngừng bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa và lớp nước được chiết trở lại ba lần bằng DCM. Các lớp hữu cơ được gộp lại, được làm khô và cô dưới áp suất giảm. Dầu thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế (điều kiện = tiêm 2 ml, thời gian gradien là 5 min, khởi động B = 20% đến 100%, thời gian dừng là 15 min, dung môi A = 0,1% TFA trong nước, dung môi B = 0,1% TFA trong MeCN, cột = LUNA, bước sóng 220) thu được (5R,7S)-7-(6'-butyl-4'-clo-3,3',4,4',5',6'-hexahydro-1H-spiro[naphthalen-2,2'-pyran]-6-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (149 mg, 0,345 mmol) dưới dạng chất rắn màu nâu, chất này được sử dụng trực tiếp cho phản ứng tiếp theo. HPLC thời gian lưu = 1,18 min (điều kiện G) LC/MS $M^{+1} = 432/434$.

Điều chế hợp chất 357B: (5R,7S)-7-(6'-butyl-3,3',4,4',5',6'-hexahydro-1H-spiro[naphthalen-2,2'-pyran]-6-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on



(357B)

Dung dịch chứa (5R,7S)-7-(6'-butyl-4'-clo-3,3',4,4',5',6'-hexahydro-1H-spiro[naphthalen-2,2'-pyran]-6-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (300 mg,

0,694 mmol) trong i-PrOH (3472 μ l) được bổ sung HCl (6945 μ l, 41,7 mmol) tiếp theo bổ sung kẽm (4540 mg, 69,4 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ 80°C và tiếp theo LCMS. Đo được mức độ chuyển hóa >90% sau 3 ngày. Hỗn hợp không đồng nhất được lọc qua Xelit, rửa giải bằng EtOAc. Dầu thu được sau khi cô dưới áp suất giảm được tinh chế bằng HPLC điều chế (điều kiện = tiêm 2 ml, thời gian gradien là 5 min, khởi động B = 20% đến 100%, thời gian dừng là 15 min, dung môi A = 0,1% TFA trong nước, dung môi B = 0,1% TFA trong MeCN, cột = LUNA, bước sóng 220) thu được (5R,7S)-7-(6'-butyl-3,3',4,4',5',6'-hexahydro-1H-spiro[naphtalen-2,2'-pyran]-6-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (100 mg, 0,252 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng, chất này được sử dụng trực tiếp cho phản ứng tiếp theo. HPLC thời gian lưu = 1,21 min (điều kiện G) LC/MS $M^{+1} = 398,3$. Sau đó, việc tách chất đồng phân lập thể được thực hiện. Khoảng 110 mg mẫu được tách. Bốn chất đồng phân được gom lại. Điều kiện sắc ký điều chế: Dụng cụ: Berger SFC MGII; cột: Chiral OJ-H 25 X 3 cm ID, 5 μ m; tốc độ dòng: 85,0 ml/min; pha động: 85/15 CO₂/1:1 MeOH:CAN; bước sóng detector: 220 nm; chế phẩm mẫu và thể tích tiêm: 1000 μ L của 1100 mg được hòa tan trong 7 ml MeOH/ACN. Điều kiện sắc ký phân tích: Dụng cụ: SFC phân tích Berger; cột: Chiral OJ-H 250 X 4,6 mm ID, 5 μ m; tốc độ dòng: 2,0 ml/min; pha động: 87/13 CO₂/1:1 MeOH:CAN.

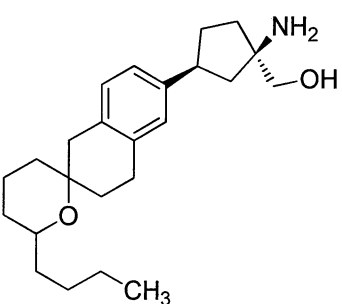
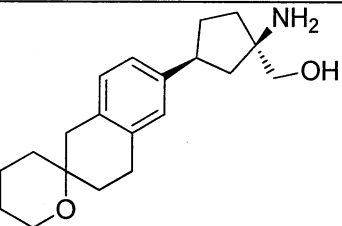
Ví dụ 357: ((1R,3S)-1-amino-3-(6'-butyl-3,3',4,4',5',6'-hexahydro-1H-spiro[naphtalen-2,2'-pyran]-6-yl)xylopentyl)metanol, TFA (chất đồng phân 1)

Dung dịch chứa chất đồng phân I (5R,7S)-7-(6'-butyl-3,3',4,4',5',6'-hexahydro-1H-spiro[naphtalen-2,2'-pyran]-6-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (17 mg, 0,043 mmol) trong dioxan (428 μ l) được bổ sung NaOH (428 μ l, 0,428 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ 100°C. LCMS cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn sau 2 h. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng EtOAc và dung dịch NaOH 1N. Lớp nước được chiết ba lần bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được gộp lại, làm khô, và cô dưới áp suất giảm. Dầu thu được được pha loãng trong MeOH và được tiêm trên HPLC: điều kiện = tiêm 2 ml, thời gian gradien là 5 min, khởi động B = 20% đến

100%, thời gian dừng là 15 min, dung môi A= 0,1% TFA trong nước, dung môi B = 0,1% TFA trong MeCN, cột = LUNA, bước sóng 220 thu được ((1R,3S)-1-amino-3-(6'-butyl-3,3',4,4',5',6'-hexahydro-1H-spiro[naphtalen-2,2'-pyran]-6-yl)xyclopentyl)metanol, TFA chất đồng phân 1 (15 mg, 0,031 mmol). HPLC thời gian lưu = 9,09 min (điều kiện L). LC/MS $M^{+1} = 372$. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,08-6,93 (m, 3H), 3,72-3,52 (m, 3H), 3,21-3,04 (m, 1H), 2,92-2,75 (m, 1H), 2,75-2,60 (m, 3H), 2,55-2,37 (m, 2H), 2,20-2,03 (m, 1H), 2,02-1,90 (m, 3H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,73 (t, $J=12,8$ Hz, 2H), 1,68-1,45 (m, 4H), 1,44-1,32 (m, 2H), 1,32-1,09 (m, 5H), 0,85 (t, $J=7,0$ Hz, 3H).

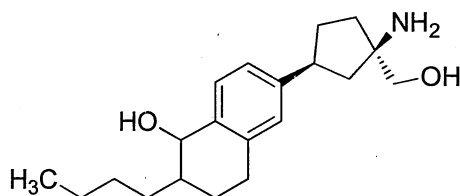
Các ví dụ trong Bảng 23 được điều chế theo quy trình chung trong ví dụ 357.

Bảng 23

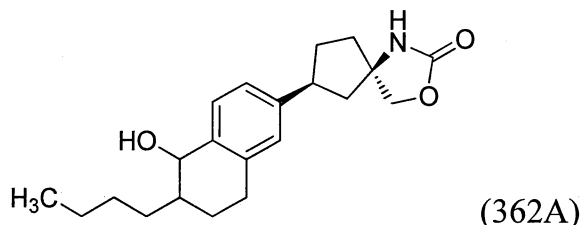
Ví dụ số	Công thức cấu trúc	MW	HPLC ret. time (min.)	Phương pháp HPLC	MS (M^{+1})	Ghi chú
358		371,6	8,96	L	372	Chất đồng phân 2
359		371,6	8,98	L	372	Chất đồng phân 3
360		371,6	8,96	L	372	Chất đồng phân 4
361		315,5	6,68	L	316	--

Các ví dụ từ 362 đến 363

6-((1S,3R)-3-amino-3-(hydroxymethyl)cyclopentyl)-2-butyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol, TFA



Điều chế hợp chất 362A: (5R,7S)-7-(6-butyl-5-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on



Dung dịch chứa (5R,7S)-7-(6-butyl-7,8-dihydronaphthalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (0,5 g, 1,536 mmol) trong THF (15,36 ml) được bổ sung $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (0,307 ml, 1,536 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1,5 h. LCMS cho thấy không còn nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung dung dịch NaOH 1N (0,5 ml) và H_2O_2 (1,569 ml, 15,36 mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 min. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước, được chiết bằng EtOAc, và sau đó, được rửa bằng nước (2X). Các lớp hữu cơ được gộp lại, làm khô bằng Na_2SO_4 , và cô dưới áp suất giảm. Dầu thu được được tinh chế trên ISCO thu được (5R,7S)-7-(6-butyl-5-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (0,34 g, 0,990 mmol). ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,45 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,22-6,08 (m, 1H), 4,41 (d, $J=6,6$ Hz, 1H), 4,37-4,23 (m, 2H), 3,11-2,92 (m, 2H), 2,84-2,69 (m, 2H), 2,37-2,24 (m, 1H), 2,21-2,02 (m, 3H), 2,02-1,88 (m, 2H), 1,88-1,60 (m, 4H), 1,57-1,51 (m, 1H), 1,50-1,44 (m, 1H), 1,42-1,25 (m, 4H), 1,03-0,86 (m, 3H).

Các ví dụ 362 và 363

Dung dịch chứa (5R,7S)-7-(6-butyl-5-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (22 mg, 0,064 mmol) trong dioxan (320 μl) được bổ sung NaOH (641 μl , 0,641 mmol). Hỗn hợp phản

ứng này được làm ấm đến nhiệt độ 90°C và được khuấy cho đến khi quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn (2 h). Hỗn hợp phản ứng này được để nguội, được pha loãng bằng nước và EtOAc. Lớp nước được chiết trở lại ba lần bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được gộp lại, được làm khô và cô dưới áp suất giảm. Dầu thu được được làm hòa tan trong MeOH và được tinh chế bằng HPLC: điều kiện = tiêm 2 ml, thời gian gradient là 5 min, khởi động B = 20% đến 100%, thời gian dừng là 15 min, dung môi A = 0,1% TFA trong nước, dung môi B = 0,1% TFA trong MeCN, cột = LUNA, bước sóng 220 nm. 6-((1S,3R)-3-amino-3-

(hydroxymetyl)xyclopentyl)-2-butyl-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-ol, TFA (9 mg, 0,02 mmol) thu được có độ tinh khiết >95% . Điều kiện sắc ký điều chế:

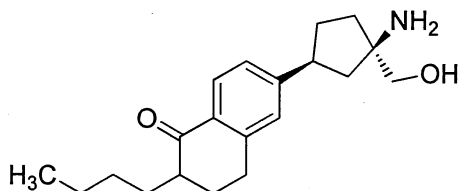
Dụng cụ: Berger SFC MGII; cột: Chiral OD-H 25 X 3 cm ID, 5 μ m; tốc độ dòng: 85,0 ml/min; pha động: 75/25 CO₂/MeOH; bước sóng detector: 220 nm; chế phẩm mẫu và thể tích tiêm: 700 μ L-1000 μ L của 52 mg được hòa tan trong 2 ml MeOH. Điều kiện sắc ký phân tích: Dụng cụ: SFC phân tích Berger; cột: Chiral OD-H 250 X 4,6 mm ID, 5 μ m; tốc độ dòng: 2,0 ml/min; pha động: 80/20 CO₂/MeOH.

Ví dụ 362: Chất đồng phân 1: HPLC thời gian lưu = 0,77 min (điều kiện G); LC/MS M⁺ = 318; ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,41 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,17-7,07 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,34 (d, J=6,8 Hz, 1H), 3,64 (dd, J=15,6, 11,7 Hz, 2H), 3,21-3,06 (m, 1H), 2,77 (t, J=6,3 Hz, 2H), 2,43 (dd, J=13,4, 7,0 Hz, 1H), 2,18-2,04 (m, 2H), 2,03-1,88 (m, 3H), 1,81-1,63 (m, 3H), 1,59-1,44 (m, 2H), 1,44-1,30 (m, 3H), 1,30-1,17 (m, 1H), 1,02-0,90 (m, 3H).

Ví dụ 363: Chất đồng phân 2: HPLC thời gian lưu = 0,78 min (điều kiện G); LC/MS M⁺ = 318; ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,41 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,17-7,07 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,34 (d, J=6,8 Hz, 1H), 3,64 (dd, J=15,6, 11,7 Hz, 2H), 3,21-3,06 (m, 1H), 2,77 (t, J=6,3 Hz, 2H), 2,43 (dd, J=13,4, 7,0 Hz, 1H), 2,18-2,04 (m, 2H), 2,03-1,88 (m, 3H), 1,81-1,63 (m, 3H), 1,59-1,44 (m, 2H), 1,44-1,30 (m, 3H), 1,30-1,17 (m, 1H), 1,02-0,90 (m, 3H).

Các ví dụ từ 364 đến 366

(5R,7S)-7-(6-butyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on



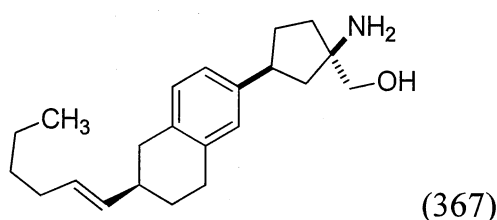
Dung dịch chứa (5R,7S)-7-(6-butyl-5-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (150 mg, 0,437 mmol) trong DCM (2184 μ l) được bổ sung DMP (370 mg, 0,873 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. LCMS cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn sau 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM và được chiết bằng dung dịch $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 1N và dung dịch NaOH 1N thu được hợp chất dầu sau khi cô dưới áp suất giảm. Dầu thu được được làm hòa tan trong MeOH và được tinh chế bằng HPLC: điều kiện = tiêm 2 ml, thời gian gradien là 5 min, khởi động B = 20% đến 100%, thời gian dừng là 15 min, dung môi A = 0,1% TFA trong nước, dung môi B = 0,1% TFA trong MeCN, cột = LUNA, bước sóng 220. (5R,7S)-7-(6-butyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (128 mg, 0,375 mmol) thu được có độ tinh khiết >95%. HPLC thời gian lưu = 1,24 min (điều kiện G); LC/MS $\text{M}^{+1} = 342$; ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,98 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J=8,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,33 (dd, $J=13,2, 8,1$ Hz, 2H), 3,15-3,02 (m, 1H), 3,02-2,91 (m, 2H), 2,52-2,41 (m, 1H), 2,35 (dd, $J=13,2, 7,3$ Hz, 1H), 2,31-2,09 (m, 3H), 2,07-1,78 (m, 6H), 1,60-1,45 (m, 1H), 1,45-1,31 (m, 4H), 1,02-0,86 (m, 3H). Điều kiện sắc ký điều chế: Dụng cụ: Berger SFC MGII; cột: Chiral OD-H 25 X 3 cm ID, 5 μ m; tốc độ dòng: 80,0 ml/min; pha động: 75/25 CO_2 /MeOH; bước sóng detector: 220 nm; chế phẩm mẫu và thể tích tiêm: 700 μ L-1000 μ L của 52 mg được hòa tan trong 2 ml MeOH. Điều kiện sắc ký phân tích: Dụng cụ: SFC phân tích Berger; cột: Chiral OD-H 250 X 4,6 mm ID, 5 μ m; tốc độ dòng: 2,0 ml/min; pha động: 75/25 CO_2 /MeOH.

Ví dụ 365: Chất đồng phân 1: HPLC thời gian lưu = 1,24 min (điều kiện G); LC/MS $\text{M}^{+1} = 342$; ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,89 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,35-7,16 (m, 2H), 3,60-3,46 (m, 2H), 3,17 (ddd, $J=11,2, 7,0, 3,7$ Hz, 1H), 3,10-2,92 (m, 2H), 2,57-2,43 (m, 1H), 2,39-2,18 (m, 2H), 2,17-2,04 (m, 1H), 2,04-1,75 (m, 6H), 1,63 (t, $J=12,3$ Hz, 1H), 1,58-1,34 (m, 4H), 1,01-0,89 (m, 3H).

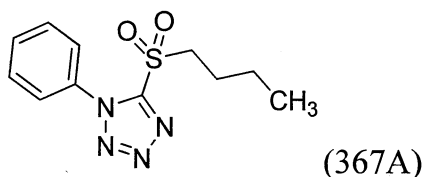
Ví dụ 366: Chất đồng phân 2: HPLC thời gian lưu = 1,24 min (điều kiện G); LC/MS $M^{+1} = 342$; ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,89 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,35-7,16 (m, 2H), 3,60-3,46 (m, 2H), 3,17 (ddd, $J=11,2, 7,0, 3,7$ Hz, 1H), 3,10-2,92 (m, 2H), 2,57-2,43 (m, 1H), 2,39-2,18 (m, 2H), 2,17-2,04 (m, 1H), 2,04-1,75 (m, 6H), 1,63 (t, $J=12,3$ Hz, 1H), 1,58-1,34 (m, 4H), 1,01-0,89 (m, 3H).

Ví dụ 367

((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-((E)-hex-1-en-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)cyclopentyl)metanol



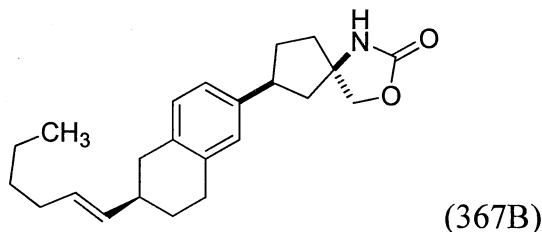
Điều chế hợp chất 367A: 5-(pentylsulfonyl)-1-phenyl-1H-tetrazol



DEAD (727 μl , 4,59 mmol) được bổ sung theo từng giọt vào dung dịch chứa pentan-1-ol (300 mg, 3,40 mmol), 1-phenyl-1H-tetrazol-5-thiol (740 mg, 4,15 mmol) và Ph_3P (1089 mg, 4,15 mmol) trong THF (20 ml) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng trong 16 h. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (30 ml), rồi được rửa bằng nước muối (2x20 ml), nước (20 ml) và nước muối (20 ml), được làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng cột Isco (25g, EtOAc/hexan = 0-50%, thời gian gradien = 25min) để thu được 5-(pentylthio)-1-phenyl-1H-tetrazol (650 mg). LC/MS $M^{+1} = 249$. Amoni molybdat tetrahydrat (679 mg, 0,550 mmol) được bổ sung vào dung dịch H_2O_2 30% (4064 μl , 39,8 mmol) ở nhiệt độ 0°C và dung dịch thu được được bổ sung theo từng giọt vào dung dịch chứa 5-(pentylthio)-1-phenyl-1H-tetrazol (650 mg, 2,62 mmol) trong EtOH (20 ml) ở nhiệt độ 0°C , hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong

16 h. Tiếp theo, 30 ml nước muối được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (80 ml), rồi được rửa bằng nước muối và được làm khô (Na_2SO_4), cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn, sản phẩm này được sử dụng như vậy. 5-(pentylsulfonyl)-1-phenyl-1H-tetrazol (700 mg). LC/MS $M^+ = 281$.

Điều chế hợp chất 367B: (5R,7S)-7-((R)-6-((E)-hex-1-en-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on.



KHMDS (418 μl , 0,209 mmol) được bổ sung theo từng giọt vào dung dịch chứa 5-(pentylsulfonyl)-1-phenyl-1H-tetrazol (25,8 mg, 0,092 mmol) và (R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-carbaldehyt (25 mg, 0,084 mmol) trong THF (3 ml) ở nhiệt độ -78°C và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 h. H_2O (1 ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và 30 ml nước muối được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc(80 ml), rồi được rửa bằng nước muối và làm khô (Na_2SO_4), cô trong chân không để thu được (5R,7S)-7-((R)-6-((E)-hex-1-en-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (5 mg). LC/MS $M^+ = 354$.

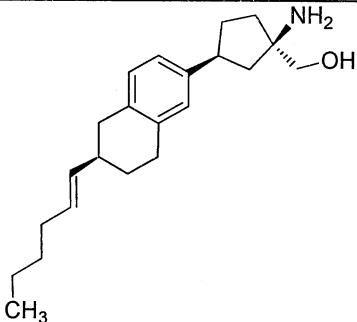
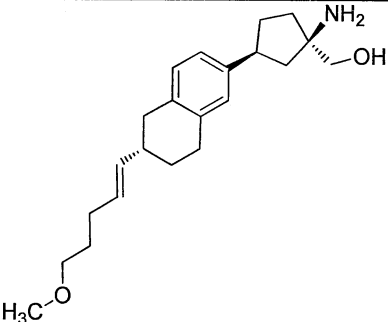
Ví dụ 367

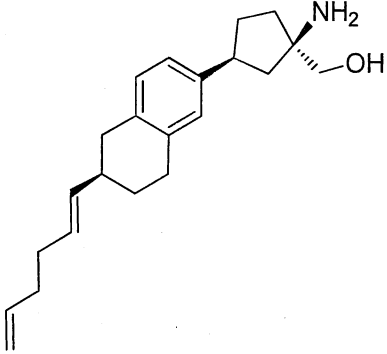
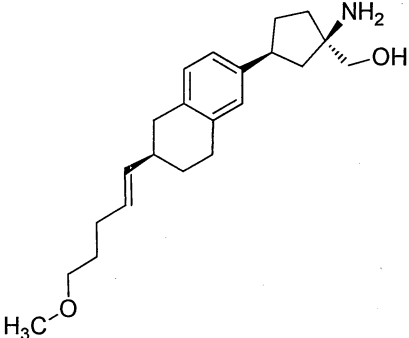
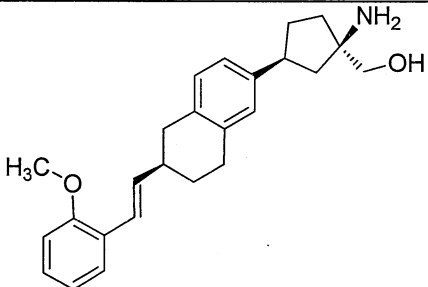
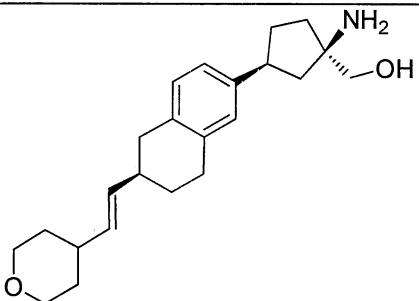
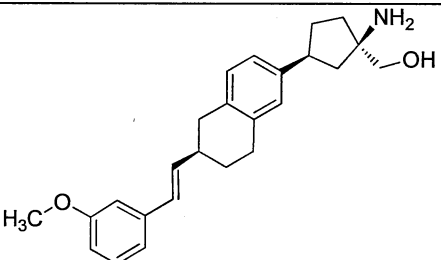
(5R,7S)-7-((R)-6-((E)-hex-1-en-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (5 mg, 0,014 mmol) trong 1,4-dioxan (2 ml) được trộn với nước (0,5 ml) và lithi hydroxit hydrat (5,94 mg, 0,141 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 16 h dưới khí N_2 . Sau khi để nguội, hỗn hợp này được lọc và rửa bằng MeOH, dung môi gộp lại được làm bay hơi và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế: cột Phenomenex Luna C18 5u 21,2x100 mm. Dung môi A: 10% MeOH -90% H_2O -0,1% TFA; dung môi B: 90% MeOH-10% H_2O -0,1% TFA. Thời gian gradien = 15 min. Bắt đầu B

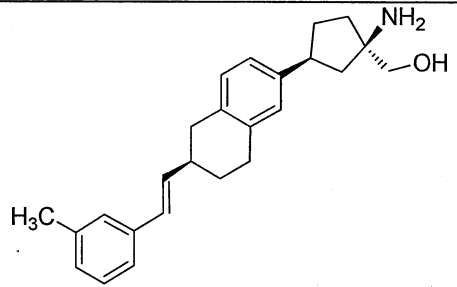
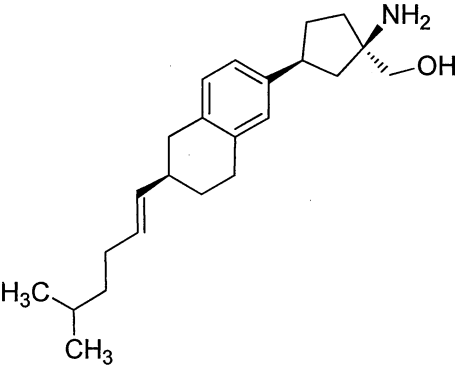
=0%, kết thúc B 100%. Thời gian dừng 20 min. Các phân đoạn gom được được bazơ hóa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, được cô trong chân không và lớp nước được chiết bằng DCM (3x20 ml), rồi được làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Cặn được sấy thăng hoa để thu được ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-((E)-hex-1-en-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol (3 mg). LC/MS $M^{+1} = 328$. HPLC $R_t = 8,52$ (điều kiện L). ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,05-6,88 (m, 3H), 5,59-5,30 (m, 2H), 3,60-3,45 (m, 2H), 3,10-2,98 (m, 1H), 2,89-2,74 (m, 3H), 2,64-2,18 (m, 3H), 2,11-1,74 (m, 8H), 1,69-1,46 (m, 3H), 1,02-0,85 (m, 5H).

Các hợp chất ví dụ trong Bảng 24 được điều chế theo quy trình chung của ví dụ 367.

Bảng 24

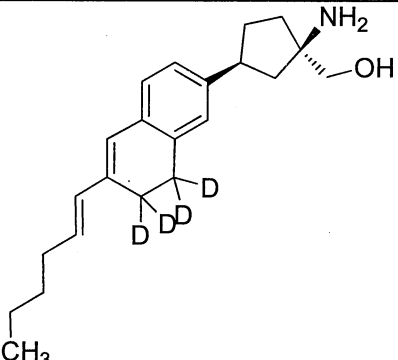
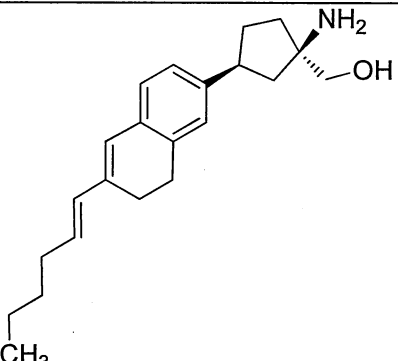
Ví dụ số	Công thức cấu trúc	MW	HPLC ret. time (min.)	Phương pháp HPLC	MS (M^{+1})
368		327,5	8,52	L	328
369		343,5	6,87	L	344

370		325,5	7,63	L	326
371		343,5	6,76	L	344
372		377,5	7,63	L	378
373		355,5	6,52	L	356
374		377,5	7,54	L	378

375		361,5	8,13	L	362
376		341,5	9,05	L	342

Các olefin sau được điều chế theo phương pháp được liệt kê trong bảng.

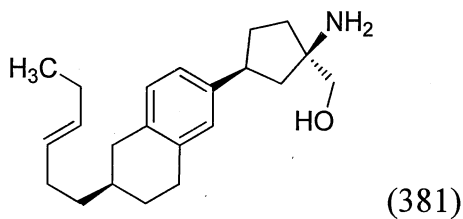
Bảng 25

Ví dụ số	Công thức cấu trúc	MW	HPLC ret. time (min.)	Phương pháp HPLC	Phương pháp	MS (M^{+1})
377		329,5	8,23	L	330	Xem phương pháp của ví dụ 226
378		325,5	8,26	L	326	Xem phương pháp của ví dụ 226

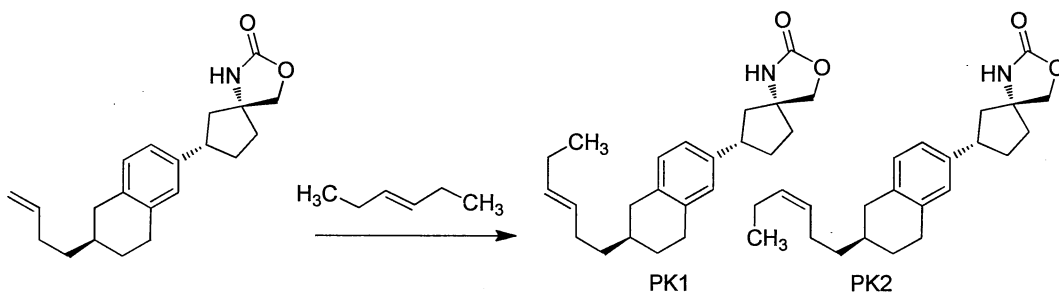
379		327,5	8,37	L	328	Xem phương pháp điều chế thay thế-2 của ví dụ 679
380		327,5	8,75	L	328	Xem phương pháp điều chế thay thế-2 của ví dụ 679

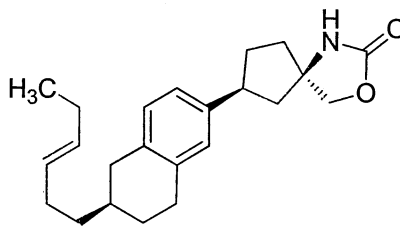
Ví dụ 381

((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-((E)-hex-3-en-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xylopentyl)metanol



Điều chế hợp chất 381A: (5R,7S)-7-((R)-6-(hex-3-en-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on





Hỗn hợp gồm trans-3-hexen (5,8 ml, 46,7 mmol), (5R,7S)-7-((R)-6-(but-3-en-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (1,5 g, 4,61 mmol) và diclometan (50 ml) được súc bằng khí nitơ trong 3 min ở nhiệt độ -78°C trước khi chất xúc tác Grubbs thế hệ thứ 2 (0,25 g, 0,294 mmol) được bổ sung vào. Việc súc khí được tiếp tục trong 2 min. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy dưới khí nitơ ở nhiệt độ 40°C trong 3,5 h. Hỗn hợp này được cô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (cột silicagel 24g, gradient rửa giải từ 0 đến 40% etyl axetat trong DCM) thu được (5R,7S)-7-((R)-6-(hex-3-en-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (1,2 g, 3,39 mmol) dưới dạng chất rắn. Tách bằng SFC (20% MeOH trong CO_2 , cột ADH; 40°C ; 140 bar (14000 kPa) BPR) thu được hợp chất PK1: (5R,7S)-7-((R)-6-((E)-hex-3-en-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (0,8 g, 2,263 mmol) (HPLC thời gian lưu = 4,11 min (điều kiện C); LC/MS $M^{+1} = 354$); và hợp chất PK2: (5R,7S)-7-((R)-6-((Z)-hex-3-en-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (0,1 g, 0,283 mmol) (HPLC thời gian lưu = 4,08 min (điều kiện C); LC/MS $M^{+1} = 354$) dưới dạng chất rắn.

Ví dụ 381

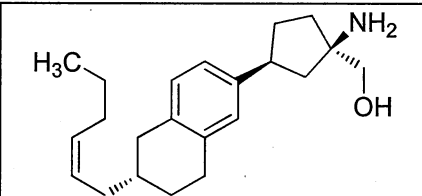
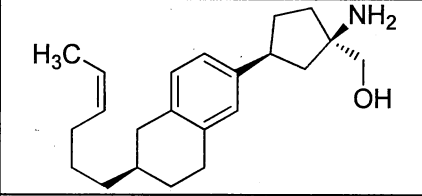
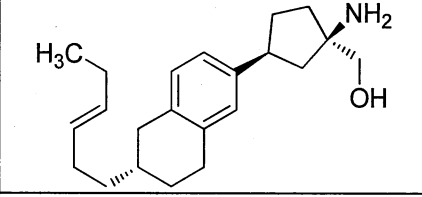
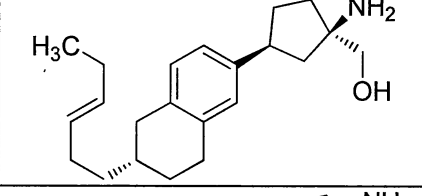
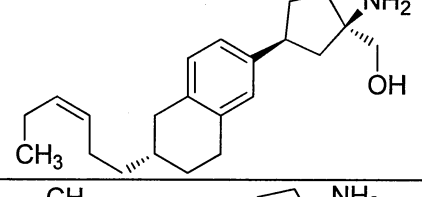
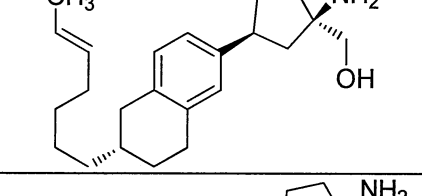
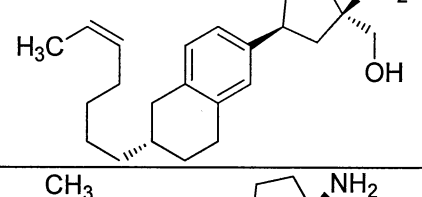
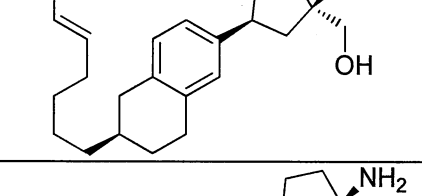
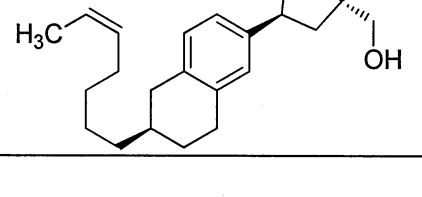
Hỗn hợp gồm (5R,7S)-7-((R)-6-((E)-hex-3-en-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (0,41 g, 1,160 mmol), dioxan (5 ml), NaOH (0,928 g, 23,20 mmol), và nước (7 ml) được khuấy ở nhiệt độ 90°C dưới khí nitơ trong 1,5 ngày. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (4 x 4 ml). Các phần chiết etyl axetat gộp lại được làm khô (Na_2SO_4) và cô. Tinh chế bằng cách sử dụng HPLC pha đảo (Phenomenex Luna 5μ 30 x 100 mm (Axia); gradient trong 6 min từ 40 đến 100% dung môi B và giữ ở 100% dung môi B trong 6 min; dung môi A: 10% MeOH: 90% H_2O : 0,1% TFA; dung môi B: 90% MeOH,

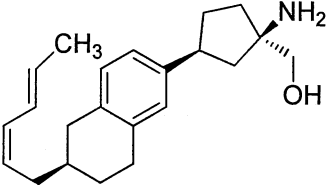
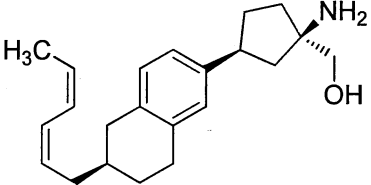
10% H₂O, 0,1% TFA), cô, bazơ hóa bằng dung dịch nước NaOH 2N, và chiết bằng etyl axetat thu được ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-((E)-hex-3-en-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol (0,34 g, 1,027 mmol) dưới dạng chất rắn. HPLC thời gian lưu = 3,65 min (điều kiện C); LC/MS M⁺ = 328. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,05-6,93 (m, 3H), 5,56-5,36 (m, 2H), 3,53-3,40 (m, 2H), 3,09-2,96 (m, 1H), 2,88-2,74 (m, 3H), 2,38 (dd, *J*=16,4, 10,5 Hz, 1H), 2,28 (dd, *J*=13,3, 8,0 Hz, 1H), 2,15-1,85 (m, 8H), 1,83-1,62 (m, 2H), 1,52 (dd, *J*=13,2, 11,0 Hz, 1H), 1,46-1,32 (m, 3H), 0,97 (t, *J*=7,5 Hz, 3H).

Các hợp chất ví dụ trong Bảng 26 được điều chế theo quy trình chung của ví dụ 381.

Bảng 26

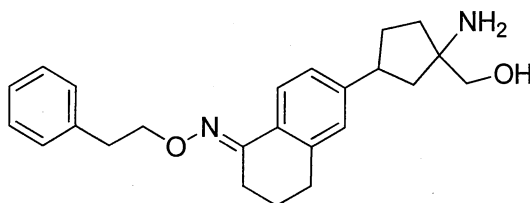
Ví dụ số	Công thức cấu trúc	MW	HPLC ret. time (min.)	Phương pháp HPLC	MS (M ⁺)
382		327,5	3,51	C	328
383		327,5	3,51	C	328
384		327,5	8,42	L	328
385		327,5	8,52	L	328
386		327,5	9,51	L	328

387		327,5	3,61	C	328
388		327,5	3,61	C	328
389		327,5	3,64	C	328
390		327,5	3,54	C	328
391		327,5	10,11	L	328
392		341,5	3,76	C	342
393		341,5	3,73	C	342
394		341,5	3,71	C	342
395		341,5	3,66	C	342

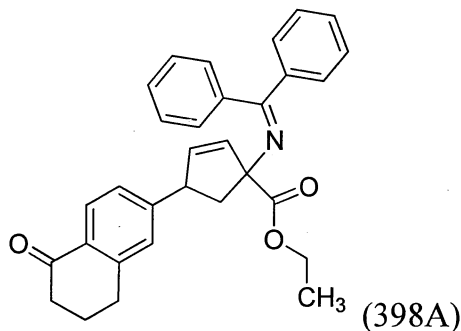
396		325,5	7,81	L	326
397		325,5	7,81	L	326

Các ví dụ từ 398 đến 400

(E)-6-(3-amino-3-(hydroxymethyl)cyclopentyl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-on
O-phenetyl oxim



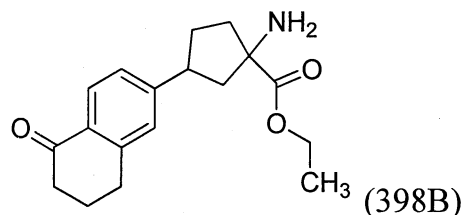
Điều chế hợp chất 398A: Ethyl 1-((diphenylmetylen)amino)-4-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)cyclopent-2-encarboxylat



Hỗn hợp được điều chế bằng cách kết hợp 6-bromo-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-on (200 mg, 0,889 mmol), ethyl 1-((diphenylmetylen)amino)cyclopent-3-encarboxylat (426 mg, 1,333 mmol), Et₃N (0,248 ml, 1,777 mmol) và 1,1'-bis(di-tert-butylphosphino) feroxen paladi diclorua (29,0 mg, 0,044 mmol) vào dung dịch DL-tocopherol metoxypolyetylen glycol succinat (2% khối lượng trong H₂O) dưới khí nitơ trong lọ phản ứng. Lọ được đậy kín và được gia nhiệt đến nhiệt độ 50°C trong 24 giờ. Hỗn hợp thu được được rót vào 200 ml etyl axetat. Dung dịch được rửa bằng nước. Sau đó, lớp hữu cơ được cô và các nguyên liệu thô được tinh chế trên cột silic dioxit 24g (0-30% gradien etyl axetat trong hexan) để thu được

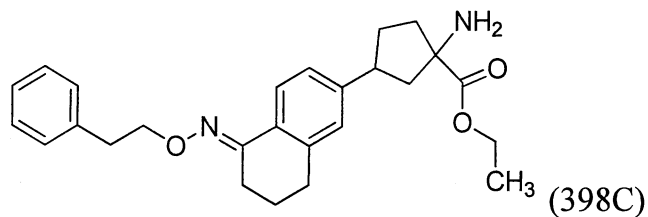
260 mg hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS Ret. Time: 1,69. LC-MS $M^{+1} = 464,2$. Các điều kiện LC-MS: Cột: Luna C18 4,6x30 mm 3u A:10:90 H₂O:ACN NH₄OAc/B:10:90 H₂O:ACN NH₄OAc; 0%-95%B trong 2 min; tốc độ chảy 4 ml/min. Sản phẩm được phát hiện ở bước sóng 220 nm.

Điều chế hợp chất 398B: Ethyl 1-amino-3-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl) xyclopentancarboxylat



Dung dịch chứa ethyl 1-((diphenylmetylen)amino)-4-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopent-2-encarboxylat (290 mg, 0,626mmol) trong EtOH (3 ml) được bổ sung 1,5 ml dung dịch HCl 4N. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. LC-MS cho thấy sự chuyển hóa đã hoàn thành. Hỗn hợp này được rót vào 50 ml dung dịch NaHCO₃ bão hòa và được chiết bằng ethyl axetat hai lần. Sau đó, lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ và cô để thu được 270 mg nguyên liệu thô dưới dạng dầu màu vàng. Nguyên liệu thu được ở trên được hòa tan trong ethyl axetat. Dung dịch này được bổ sung Pd/C (107 mg, 0,050 mmol) dưới khí N₂. Hỗn hợp này được khuấy dưới khí H₂ trong 1 giờ. LC-MS cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Chất xúc tác Pd được loại bỏ bằng cách lọc. Dung môi được loại bỏ để thu được 260 mg nguyên liệu. Nguyên liệu này được tinh chế trên cột silic dioxit 40g (gradient 0%-30% ethyl axetat trong hexan trong 10 phút) để thu được 170 mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu. HPLC thời gian lưu = 2,19 min (điều kiện K); LC/MS $M^{+1} = 302$.

Điều chế hợp chất 398C: (E)-ethyl 1-amino-3-(5-(phenetoxymino)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl) xyclopentancarboxylat



Etyl 1-amino-3-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)

xylopentancarboxylat (160 mg, 0,531 mmol) được hòa tan trong etanol (4 ml). Pyridin (0,129 ml, 1,593 mmol) được bổ sung vào tiếp theo bổ sung O-phenetylhydroxylamin (124 mg, 0,903 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. LC-MS cho thấy không phản ứng. Nhiệt độ được nâng lên đến 74°C và hỗn hợp này được khuấy trong 9 giờ. LC-MS cho thấy mức độ chuyển hóa <10%. Nhiệt độ được nâng lên đến 85°C và được khuấy trong 18 giờ. LC-MS cho thấy mức độ chuyển hóa 50%. Việc gia nhiệt được tiếp tục ở nhiệt độ 85°C trong 40 giờ nữa. LC-MS cho thấy mức độ chuyển hóa >90%. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được rót vào 50 ml dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat hai lần. Sau đó, lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ và cô để thu được 290 mg nguyên liệu có độ tinh khiết HPLC là 75%. HPLC thời gian lưu = 0,97 min (điều kiện G); LC/MS M⁺¹ = 421.

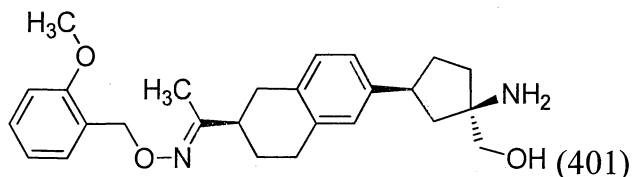
Các ví dụ từ 398 đến 400

(E)-etyl 1-amino-3-(5-(phenetoxyimino)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xylopentancarboxylat (290 mg, 0,690 mmol) được hòa tan trong MeOH (6 ml). Hỗn hợp này được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C và NaBH₄ (117 mg, 3,10 mmol) được bổ sung vào theo từng phần. Hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ. LC-MS cho thấy sự chuyển hóa một phần. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ nữa. LC-MS cho thấy sự chuyển hóa đã hoàn thành. Phản ứng này được làm ngừng bằng dung dịch HCl (nước) 3 N. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Nguyên liệu thô được tinh chế trên HPLC pha đảo để thu được 155 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang). HPLC thời gian lưu = 0,94 min (điều kiện G); LC/MS M⁺¹ = 379.

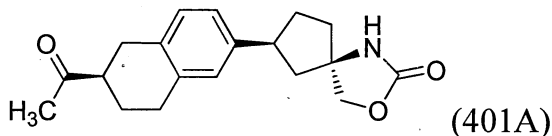
Tách bằng SFC không đối xứng các chất đồng phân: Khoảng 100 mg mẫu được tách. Các phân đoạn (“pic-1”, “pic-2”, “pic-3”, và “pic-4”) được gom lại trong MeOH w/0,1% DEA. Độ tinh khiết chất đồng phân của mỗi phân đoạn được ước lượng là lớn hơn 95% trên cơ sở sắc ký đồ SFC điều chế. Chi tiết thử nghiệm: Điều kiện sắc ký điều chế: Dụng cụ: Berger SFC MGII; cột: Phenomenex LUX Cellulose 2 25 X 3 cm ID, 5 μ m; tốc độ dòng: 85,0 ml/min; pha động: 65/35 CO₂/MeOH w/0,1% DEA; bước sóng detector: 280 nm; chế phẩm mẫu và thể tích tiêm: 500 μ L của 100 mg được hòa tan trong 4,5 ml MeOH. Điều kiện sắc ký phân tích: Dụng cụ: SFC phân tích Berger; cột: Phenomenex LUX Cellulose 2 250 X 4,6 mm ID, 5 μ m; tốc độ dòng: 2,0 ml/min; pha động: 65/35 CO₂/MeOH w/0,1% DEA; Ba phân đoạn được tách ra theo tỷ lệ 1:10:10 có một pic phụ và hai pic chính. Hợp chất ví dụ 398: phân đoạn phụ, SFC phân tích thời gian lưu: 12,58 min. Hợp chất ví dụ 399: phân đoạn chính 1, SFC phân tích thời gian lưu: 13,87 min; HPLC thời gian lưu = 0,88 phút (điều kiện G) LC/MS $M^{+1} = 379$. ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,84 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,31-7,22 (m, 4H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,15-7,06 (m, 2H), 4,34 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 3,54-3,42 (m, 2H), 3,12-3,04 (m, 1H), 3,01 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 2,76-2,69 (m, 2H), 2,66 (t, $J=6,6$ Hz, 2H), 2,23 (dd, $J=13,2, 7,7$ Hz, 1H), 2,07-1,88 (m, 2H), 1,85-1,66 (m, 4H), 1,60-1,51 (m, 1H). Hợp chất ví dụ 400: phân đoạn chính 2, SFC phân tích thời gian lưu: 15,56 min; HPLC thời gian lưu = 0,88 phút (điều kiện G) LC/MS $M^{+1} = 379$. ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,83 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,30-7,22 (m, 4H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,13-7,03 (m, 2H), 4,33 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,53-3,42 (m, 2H), 3,10-3,03 (m, 1H), 3,02-2,97 (m, 2H), 2,71 (t, $J=6,1$ Hz, 2H), 2,65 (t, $J=6,7$ Hz, 2H), 2,23 (dd, $J=13,2, 7,5$ Hz, 1H), 2,05-1,87 (m, 2H), 1,85-1,66 (m, 4H), 1,55 (t, $J=12,3$ Hz, 1H).

Ví dụ 401

(E)-1-((R)-6-((1S,3R)-3-amino-3-(hydroxymethyl)cyclopentyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)etanon O-(2-metoxybenzyl) oxim



Điều chế hợp chất 401A: 1-((R)-6-((1S,3R)-3-amino-3-(hydroxymethyl)cyclopentyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)etanon



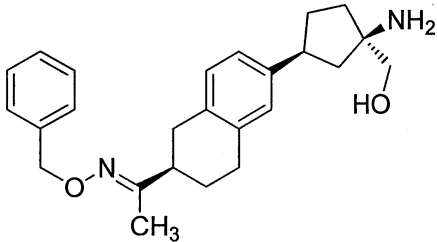
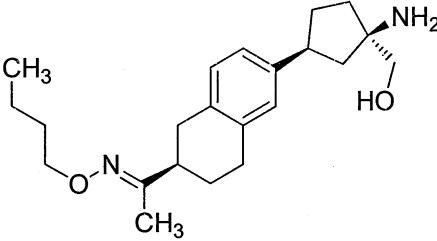
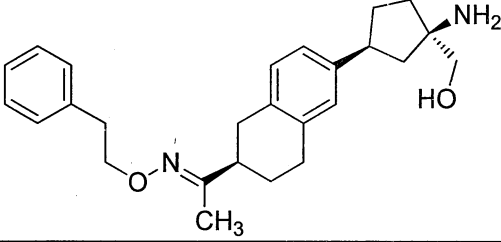
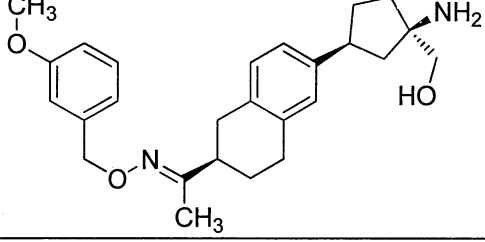
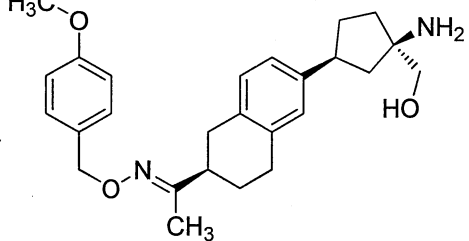
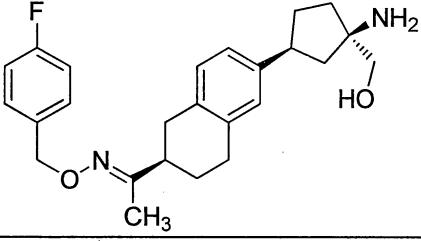
Dung dịch chứa (5R,7S)-7-((R)-6-axetyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (200 mg, 0,638 mmol) trong DCM (5 ml) và lithi hydroxit hydrat (402 mg, 9,57 mmol) được trộn với THF (4 ml) và nước (1 ml) và được khuấy ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Hỗn hợp này được tinh chế bằng HPLC điều chế: Phenomenex Luna C 18 5u(21,2x150 mm), dung môi A: 10% MeOH-90% H₂O-0,1% TFA; dung môi B: 90% MeOH-10% H₂O-0,1% TFA, bắt đầu B% = 0, kết thúc %B = 100. Thời gian gradien 15 min, thời gian dừng 22 min. (140 mg), LC/MS M⁺ = 288

Ví dụ 401

Hỗn hợp gồm 1-((S)-6-((1S,3R)-3-amino-3-(hydroxymethyl)cyclopentyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)etanon (15 mg, 0,052 mmol) và O-(2-methoxybenzyl)hydroxylamin (40,0 mg, 0,261 mmol) trong EtOH (1,5 ml) được bổ sung 2 giọt dung dịch HCl 1N. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h. LC-MS cho thấy sự chuyển hóa đã hoàn thành. Hỗn hợp này được tinh chế bằng HPLC điều chế: Phenomenex Luna C 18 5u(21,2x150 mm), dung môi A: 10% MeOH-90% H₂O -0,1% TFA; dung môi B: 90% MeOH-10% H₂O-0,1% TFA, bắt đầu B% = 0, kết thúc %B = 100. Thời gian gradien 15 min, thời gian dừng 25 min. (15 mg dưới dạng muối TFA). LC/MS M⁺ = 423. HPLC: Rt = 7,50 min (điều kiện L). ¹H-NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,36-7,19 (m, 2H), 7,10-6,86 (m, 5H), 5,18-5,05 (m, 2H), 3,90-3,79 (m, 3H), 3,72-3,56 (m, 2H), 3,20-3,04 (m, 1H), 2,93-2,75 (m, 4H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,43 (dd, J=13,9, 6,6 Hz, 1H), 2,21-1,83 (m, 8H), 1,80-1,63 (m, 2H).

Các hợp chất ví dụ trong Bảng 27 được điều chế theo quy trình chung của ví dụ 401.

Bảng 27

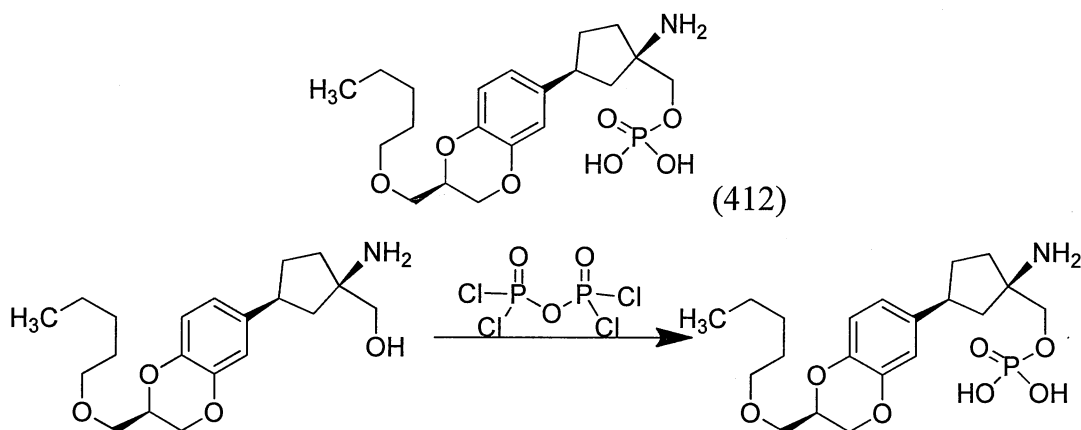
Ví dụ số	Công thức cấu trúc	MW	HPLC ret. time (min.)	Phương pháp HPLC	MS (M^{+1})
402		392,5	7,42	L	393
403		358,5	7,53	L	359
404		406,6	7,72	L	407
405		422,6	7,39	L	423
406		422,6	7,31	L	423
407		410,5	7,54	L	411

408		330,4	7,51	L	331
409		330,5	7,49	L	331
410		392,5	8,76	L	393
411		378,5	8,06	L	379

Các ví dụ hợp chất được phosphoryl hóa

Ví dụ 412

((1R,3S)-1-amino-3-((R)-2-((pentyloxy)metyl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)xyclopentyl)metyl dihydro phosphat



Dung dịch đã khuấy chứa ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-2-((pentyloxy)metyl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)xyclopentyl)metanol (2,6 mg, 7,44 μ mol) trong axetonitril khan (1 ml) được bổ sung pyrophosphoryl clorua (0,011 ml, 0,082 mmol) ở nhiệt độ 0°C dưới khí nitơ. Dung dịch trong thu được được khuấy

ở cùng nhiệt độ trong 5 min và ở nhiệt độ trong phòng trong 2 hr. Pyrophosphoryl clorua bổ sung (0,040 ml) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 hr trước khi nước (0,3 ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tinh chế bằng cách sử dụng HPLC pha đảo (Phenomenex AXIA 5u 21,2 x 100 mm; gradient trong 8 min từ 20 đến 100% dung môi B; dung môi A: 0,1% TFA trong nước; dung môi B: 0,1% TFA trong axetonitril), cô và làm đông khô thu được ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-2-((pentyloxy)metyl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)xyclopentyl)metyl dihydro phosphat (1,5 mg, 3,32 μ mol) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS M^{+1} = 430. HPLC thời gian lưu = 6,81 min (điều kiện L) ^1H NMR (500 MHz, metanol- d_4) δ 6,84-6,69 (m, 3H), 4,32-4,21 (m, 2H), 4,06-3,97 (m, 1H), 3,96-3,90 (m, 1H), 3,89-3,83 (m, 1H), 3,69-3,65 (m, 1H), 3,64-3,59 (m, 1H), 3,51 (t, $J=6,5$ Hz, 2H), 3,15-3,06 (m, 1H), 2,47 (dd, $J=13,0, 6,7$ Hz, 1H), 2,14-2,06 (m, 1H), 2,04-1,83 (m, 3H), 1,67 (t, $J=12,8$ Hz, 1H), 1,62-1,55 (m, 2H), 1,37-1,32 (m, 4H), 0,95-0,88 (m, 3H).

Các hợp chất phosphat este làm ví dụ (R_1 là $-OP(O)(OH)_2$) trong Bảng 28 được điều chế theo quy trình chung của ví dụ 412.

Bảng 28

Ví dụ số	Phosphat este của ví dụ số	MW	HPLC Thời gian lưu (min.)	Điều kiện HPLC	MS (M^{+1})
413	2	429,5	6,75	L	430
414	5	415,4	2,55	C	416
415	6	415,4	2,55	C	416
416	8	424,5	6,09	L	425
417	10	424,5	6,08	L	425
418	14	411,5	7,09	L	412
419	15	411,5	3,53	C	412
420	16	411,5	3,53	C	412
421	19	411,5	3,37	C	412
422	20	411,5	3,50	C	412
423	21	411,5	3,56	C	412
424	22	411,5	3,56	C	412
425	23	411,5	3,66	C	412
426	24	411,5	3,38	C	412

427	25	411,5	3,38	C	412
428	26	425,5	9,97	L	426
429	27	425,5	9,97	L	426
430	28	411,5	7,08	L	412
431	29	411,5	7,09	L	412
432	31	439,5	0,94	G	440
433	32	411,0	0,82	G	412
434	33	411,0	0,82	G	412
435	34	425,5	8,82	L	426
436	37	397,4	0,77	G	398
437	38	423,4	3,51	B	424
438	39	423,4	3,32	B	424
439	41	423,5	7,19	L	424
440	42	437,5	3,79	B	438
441	45	431,5	6,63	L	432
442	46	461,8	6,59	L	462
443	47	461,8	6,59	L	462
444	48	475,5	7,07	L	476
445	50	445,5	8,18	L	446
446	52	411,5	7,02	L	412
447	53	411,5	7,03	L	412
448	54	425,5	8,81	L	426
449	57	449,5	7,34	L	450
450	63	495,6	12,57	L	496
451	64	465,5	8,20	L	466
452	65	409,5	6,51	L	410
453	66	423,5	7,04	L	424
454	67	423,5	7,20	L	424
455	68	423,5	7,11	L	424
456	69	423,5	7,07	L	424
457	70	425,5	3,40	C	426
458	71	427,5	5,44	L	428
459	72	431,4	8,28	L	432
460	73	473,5	7,77	L	474
461	74	437,5	7,61	L	438
462	75	437,5	7,69	L	438
463	76	439,4	6,38	L	440
464	77	439,5	3,53	C	440
465	78	441,5	5,84	L	442
466	79	445,4	7,59	L	446
467	80	445,4	8,93	L	446
468	81	445,4	8,85	L	446
469	82	445,4	8,85	L	446
470	83	445,4	8,78	L	446

471	84	449,5	6,00	L	450
472	85	451,5	6,78	L	452
473	86	451,5	6,68	L	452
474	88	459,5	7,47	L	460
475	89	461,5	2,97	C	462
476	90	461,5	3,13	C	462
477	91	462,4	3,93	L	463
478	94	473,5	8,52	L	474
479	95	473,5	8,61	L	474
480	96	475,5	0,80	G	476
481	97	475,5	7,02	L	476
482	99	475,5	6,95	L	476
483	100	475,5	7,05	L	476
484	102	479,4	8,24	L	480
485	103	479,4	7,12	L	480
486	104	479,4	7,04	L	480
487	105	479,4	7,54	L	480
488	107	479,6	7,70	L	480
489	108	479,6	7,79	L	480
490	109	488,5	4,29	L	489
491	110	491,5	2,89	C	492
492	112	493,6	3,87	C	494
493	113	495,9	8,84	L	496
494	117	497,5	3,20	C	498
495	118	502,5	5,75	L	503
496	119	503,5	8,20	L	504
497	120	515,5	8,27	L	516
498	122	517,6	3,82	C	518
499	123	519,5	7,89	L	520
500	124	544,6	6,91	L	545
501	125	530,6	6,97	L	531
502	142	413,5	8,73	L	414
503	143	413,5	8,76	L	414
504	144	427,5	3,42	C	428
505	145	427,5	0,88	G	428,1
506	146	427,5	0,89	G	428,1
507	147	447,5	0,86	G	448,1
508	148	447,5	0,86	G	448,1
509	149	427,5	3,42	C	428
510	150	441,6	3,61	C	442
511	151	441,6	3,60	C	442
512	152	441,6	3,64	C	442
513	153	441,6	3,65	C	442
514	154	441,6	3,57	C	442

515	155	441,6	3,59	C	442
516	156	448,5	2,35	C	449
517	157	448,5	1,64	C	449
518	158	455,6	3,69	C	456
519	159	455,6	3,72	C	456
520	160	461,6	3,55	C	462
521	163	475,6	3,51	C	476
522	164	475,6	3,51	C	476
523	165	475,6	3,79	C	476
524	166	476,6	1,84	C	477
525	167	476,6	1,88	C	477
526	169	477,6	2,60	C	478
527	170	477,6	3,16	C	478
528	171	477,6	3,34	C	478
529	172	477,6	3,32	C	478
530	173	489,6	3,75	C	490
531	175	507,6	3,10	C	508
532	177	413,5	3,22	C	414
533	178	413,5	3,24	C	414
534	179	427,5	9,13	L	428
535	180	427,5	9,22	L	428
536	181	427,5	3,41	C	428
537	182	427,5	3,44	C	428
538	183	441,6	3,56	C	442
539	176	441,6	3,55	C	442
540	186	383,4	0,67	G	384
541	187	397,5	0,98	G	398
542	191	425,5	8,40	L	426
543	192	425,5	8,36	L	426
544	193	475,5	7,47	L	476
545	194	475,5	7,48	L	476
546	195	459,5	8,58	L	460
547	196	459,5	3,61	B	460
548	197	459,5	8,83	L	460
549	198	459,5	8,83	L	460
550	199	459,5	0,81	G	460
551	200	459,5	7,71	L	460
552	201	459,5	0,84	G	460
553	202	475,5	0,77	G	476
554	203	463,4	7,12	L	464
555	204	407,5	8,26	L	408
556	205	421,5	8,73	L	422
557	206	451,5	7,12	L	452
558	207	437,5	6,57	L	438

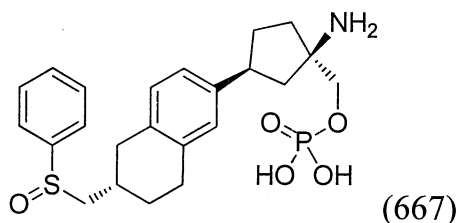
559	208	473,5	8,05	L	474
560	209	473,5	8,01	L	474
561	211	438,5	4,06	L	439
562	213	500,6	0,93	G	501
563	214	473,5	8,40	L	474
564	215	473,5	8,19	L	474
565	216	445,5	0,85	G	446
566	217	445,5	0,83	G	446
567	221	445,5	0,83	G	446
568	223	445,5	0,82	G	446
569	226	401,4	0,80	G	402
570	227	401,4	0,81	G	402
571	228	415,5	7,32	L	416
572	229	415,5	7,31	L	416
573	230	429,5	0,89	G	430
574	233	402,4	0,46	G	403
575	234	395,5	0,93	G	396
576	235	395,5	0,94	G	396
577	236	381,5	0,88	G	396
578	237	381,5	0,88	G	396
579	238	425,5	2,46	B	426
580	240	453,5	7,54	L	454
581	243	475,5	7,75	L	476
582	244	461,5	6,62	L	462
583	245	461,5	6,61	L	462
584	246	439,5	5,96	L	440
585	247	467,5	6,80	L	468
586	250	455,5	6,95	L	456
587	251	455,5	6,86	L	456
588	255	481,5	6,28	L	482
589	260	481,5	6,28	L	482
590	265	475,5	7,08	L	476
591	266	441,5	7,50	L	442
592	267	441,5	7,50	L	442
593	268	459,5	0,88	G	456
594	269	459,5	0,88	G	456
595	270	397,5	0,72	G	398
596	272	411,5	0,80	G	412
597	274	439,5	0,86	G	440
598	275	425,5	1,01	B	426
599	277	425,5	1,01	B	426
600	278	425,5	8,39	L	426
601	281	423,5	0,80	G	424
602	282	425,5	8,45	L	426

603	284	443,5	0,80	G	444
604	289	480,5	0,60	G	481
605	290	480,5	0,60	G	481
606	292	430,5	0,64	G	431
607	299	477,5	0,93	G	478
608	300	477,5	1,12	M	478
609	305	477,5	1,14	M	478
610	315	439,5	0,86	G	440
611	316	439,5	1,10	M	440
612	318	410,5	0,74	G	411
613	327	444,5	5,64	L	445
614	328	444,5	5,61	L	445
615	332	472,5	6,00	L	473
616	334	424,5	5,60	L	425
617	335	424,5	1,32	G	425
618	337	479,5	6,98	L	480
620	343	535,4	10,58	L	536
621	345	444,0	0,81	G	445
622	346	423,5	10,11	L	424
623	347	439,5	0,83	G	440
624	348	467,5	0,89	G	468
625	351	440,5	0,70	G	441
626	352	468,5	0,79	G	469
627	353	445,5	0,75	G	446
628	354	454,5	0,74	G	455
629	355	438,5	0,67	G	439
630	357	451,5	0,90	G	453
631	358	451,5	0,89	G	453
632	359	451,5	0,89	G	453
633	360	451,5	0,90	G	453
634	361	395,4	0,67	G	396
635	364	395,4	0,75	G	396
636	367	407,5	8,46	L	408
637	368	407,5	8,45	L	408
638	369	423,5	6,62	L	424
639	370	405,5	6,35	L	406
640	371	423,5	6,63	L	424
641	372	457,5	7,56	L	458
642	373	435,5	6,34	L	436
643	374	457,5	8,79	L	458
644	375	441,5	8,11	L	442
645	376	421,5	9,01	L	422
646	377	409,5	8,16	L	410
647	378	405,5	8,16	L	406

648	379	407,5	8,53	L	408
649	380	407,5	8,53	L	408
650	381	407,5	3,71	C	408
651	383	407,5	3,68	C	408
652	384	327,5	8,28	L	328
653	385	327,5	8,42	L	328
654	386	327,5	8,52	L	328
655	387	327,5	9,51	L	328
656	388	407,5	3,70	C	408
657	389	407,5	3,76	C	408
658	390	407,5	3,72	C	408
659	392	421,5	10,28	L	422
660	393	421,5	10,13	L	422
661	395	421,5	10,60	L	422
662	399	458,5	0,83	G	459
663	400	458,5	0,83	G	459
664	402	472,5	7,37	L	473
665	403	438,5	7,45	L	439
666	409	410,4	6,36	L	411

Ví dụ 667

((1R,3S)-1-amino-3-((6S)-6-((phenylsulfinyl)methyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl) xyclopentyl)metyl dihydro phosphat

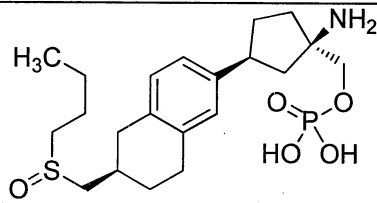


Dung dịch trong đã khuấy chứa ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-((phenylthio)methyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metyl dihydro phosphat (4 mg, 8,94 μ mol), DMSO (0,013 ml, 0,179 mmol), và axit L-10-(-)-camphor sulfonic (10,38 mg, 0,045 mmol) trong diclometan (0,5 ml) và metanol (0,2 ml) đã được làm lạnh bằng đá khô được bổ sung dung dịch *m*-CPBA 77% (2,003 mg, 8,94 μ mol). Nhiệt độ được nâng lên đến 0°C trong 50 min. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 min và ở nhiệt độ trong phòng trong 30 min. Hỗn hợp này được cô. Tinh chế bằng cách sử dụng HPLC pha đảo (Waters Xbridge C18 19x100 mm; gradien trong 8 min từ 20 đến 100% dung môi B; dung môi A: 10% MeOH: 90% H₂O: 0,1% TFA; dung môi B: 90% MeOH, 10% H₂O,

0,1% TFA), cô, và làm đông khô thu được ((1R,3S)-1-amino-3-((6S)-6-((phenylsulfinyl) methyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)methyl dihydro phosphat (3,6 mg, 7,38 μ mol) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS $M^{+1} = 464$. HPLC thời gian lưu = 6,43 min (điều kiện L) ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,73-7,67 (m, 2H), 7,63-7,56 (m, 3H), 7,08-6,96 (m, 3H), 3,99-3,87 (m, 2H), 3,18-3,09 (m, 1H), 3,02 (ddd, $J=13,0, 7,3, 5,4$ Hz, 1H), 2,96-2,79 (m, 3H), 2,73-2,56 (m, 1H), 2,49 (dd, $J=13,4, 7,0$ Hz, 1H), 2,41-2,11 (m, 3H), 2,07-1,89 (m, 4H), 1,78-1,58 (m, 2H).

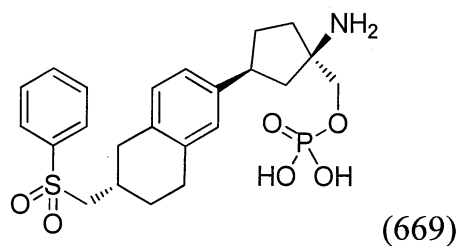
Hợp chất ví dụ trong Bảng 29 được điều chế theo quy trình chung của ví dụ 667.

Bảng 29

Ví dụ số	Công thức cấu trúc	MW	HPLC ret. time (min.)	Điều kiện HPLC	MS (M+1)
668		443,5	2,20	C	444

Ví dụ 669

((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-((phenylsulfonyl)methyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)methyl dihydro phosphat

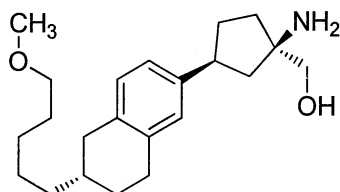


Dung dịch trong đã khuấy chứa ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-((phenylthio)methyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)methyl dihydro phosphat (4 mg, 8,94 μ mol) và axit L-10-(-)-camphor sulfonic (10,38 mg, 0,045 mmol) trong diclometan (0,5 ml) và metanol (0,2 ml) được bổ sung dung dịch *m*-CPBA 77% (4,01 mg, 0,018 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h trước khi được cô. Tinh chế bằng cách sử dụng HPLC pha đảo

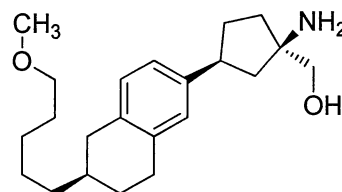
(Waters Xbridge C18 19x100 mm; gradien trong 8 min từ 20 đến 100% dung môi B; dung môi A: 10% MeOH: 90% H₂O: 0,1% TFA; dung môi B: 90% MeOH, 10% H₂O, 0,1% TFA), cô và làm đông khô thu được ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-((phenylsulfonyl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metyl dihydro phosphat (3,3 mg, 6,88 μ mol) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS M^{+1} = 480. HPLC thời gian lưu = 6,98 min (điều kiện L ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,98-7,92 (m, 2H); 7,77-7,72 (m, 1H), 7,68-7,59 (m, 2H), 6,99 (q, J =7,9 Hz, 3H), 3,98-3,84 (m, 2H), 3,25 (dd, J =6,4, 5,1 Hz, 2H), 3,03-2,95 (m, 1H), 2,84-2,76 (m, 2H), 2,60 (dd, J =16,6, 9,6 Hz, 1H), 2,48 (dd, J =13,1, 6,7 Hz, 1H), 2,37 (br. s., 1H), 2,18-1,87 (m, 6H), 1,76-1,56 (m, 2H).

Các ví dụ 672 và 673

((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(5-metoxypentyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol (672) và ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-(5-metoxypentyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol (673)

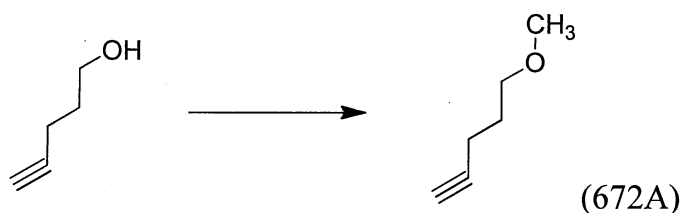


(672)



(673)

Điều chế hợp chất 672A: 5-metoxypent-1-yn

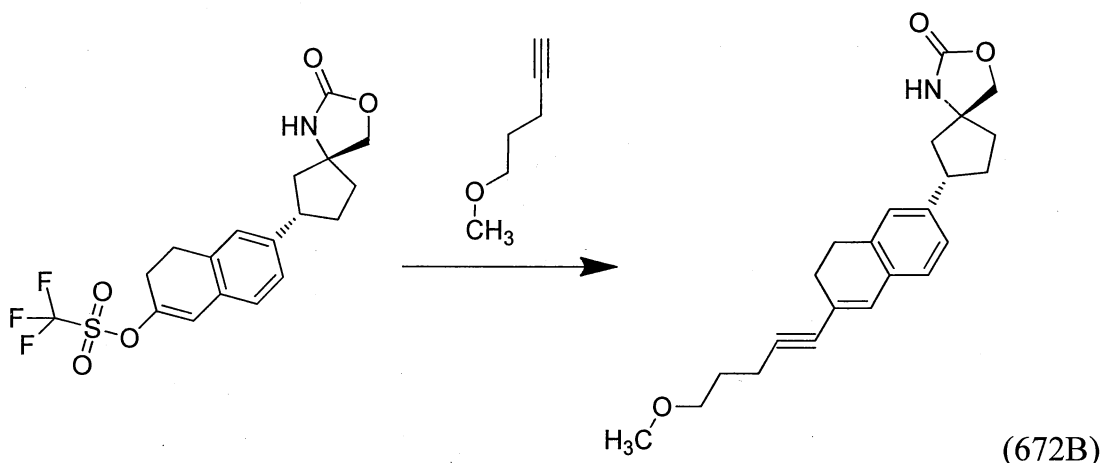


(672A)

Hỗn hợp gồm pent-4-yn-1-ol (2 ml, 21,49 mmol) trong THF (20 ml) được bổ sung natri hydrua (1032 mg, 25,8 mmol) vào theo từng phần trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy 30 phút sau khi bổ sung và sau đó, metyl iodua (2,69 ml, 43,0 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 40°C trong 6 h. Phần phân ước được lấy ra, cô và được kiểm tra bằng NMR. Phản ứng chưa hoàn thành. Natri hydrua bổ sung (1032 mg, 25,8 mmol) và metyl iodua (2,69 ml, 43,0 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản

ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 40°C. Kiểm tra phần phân ước cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng H₂O. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô. Sản phẩm thô được chưng cất ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 90 đến 100°C để thu được 5-metoxypent-1-yn (950 mg, 9,68 mmol) dưới dạng chất lỏng trong.

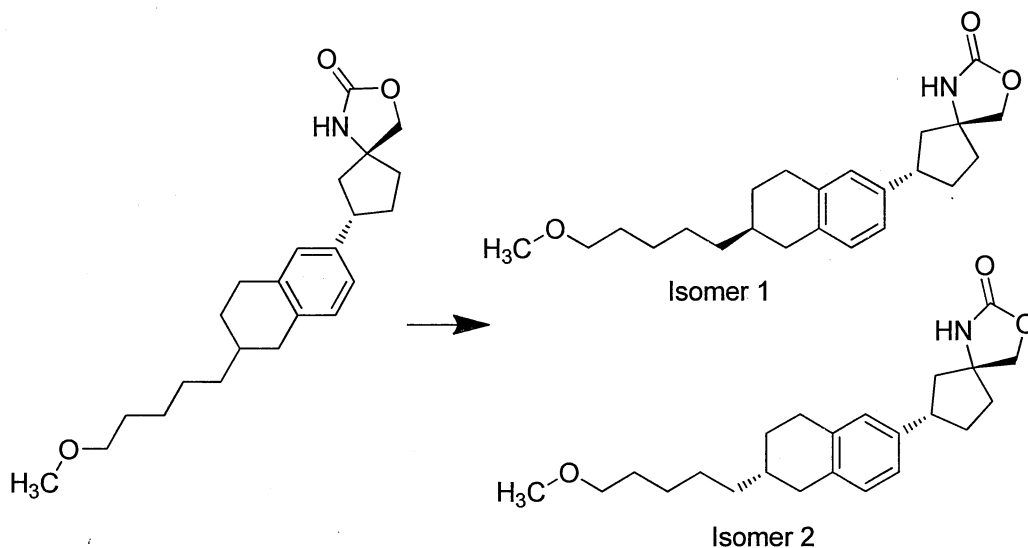
Điều chế hợp chất 672B: (5R,7S)-7-(6-(5-metoxypent-1-yn-1-yl)-7,8-dihydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on



Hỗn hợp gồm 6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl triflometansulfonat (1,35 g, 3,23 mmol), đồng(I) iodua (0,062 g, 0,323 mmol), và bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (0,227 g, 0,323 mmol) trong TEA (3 ml) được bổ sung 5-metoxypent-1-yn (1,587 g, 16,17 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch HCl 1M. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế trên cột silicagel (40 g) bằng cách sử dụng gradien EtOAc/Hex (0-100% EtOAc với 12 CV). Các phân đoạn 28-33 được tách ra, cô, và làm khô trong chân không để thu được (5R,7S)-7-(6-(5-metoxypent-1-yn-1-yl)-7,8-dihydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (1 g, 2,74 mmol). HPLC thời gian lưu = 1,00 min (điều kiện A); LC/MS M⁺ = 346; ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,08-6,89 (m, 3H), 6,69 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,44-4,22 (m, 2H), 3,52 (t, J=6,2 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,14-2,97 (m, 1H), 2,83 (t, J=8,1 Hz, 2H), 2,50 (t, J=7,2

Hz, 2H), 2,46-2,39 (m, 2H), 2,33 (dd, $J=13,2, 7,3$ Hz, 1H), 2,21-2,09 (m, 2H), 2,03-1,92 (m, 2H), 1,85 (quin, $J=6,7$ Hz, 3H).

Điều chế các hợp chất 672C và 673C: (5R,7S)-7-((S)-6-(5-metoxypentyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (672C-chất đồng phân 1) và (5R,7S)-7-((R)-6-(5-metoxypentyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (673-chất đồng phân 2)



Hỗn hợp gồm (5R,7S)-7-(6-(5-metoxypent-1-yn-1-yl)-7,8-dihydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (105 mg, 0,287 mmol) trong MeOH (10 ml) được bổ sung chất xúc tác Pearlman (20,17 mg, 0,144 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được hydro hóa dưới bầu khí H_2 trong 1 giờ. LCMS cho thấy sự hydro hóa đã hoàn thành. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc. Hỗn hợp này được cô trong chân không để thu được 105 mg sản phẩm mong muốn. Các chất đồng phân riêng rẽ được tách ra bằng cách sử dụng Chiral AD-H 25 X 3 cm ID, 5 μ m dưới điều kiện SFC (MeOH 30% trong CO_2). Hai phân đoạn được thu lại và được cô đến khô. Pic 1: thu được (5R,7S)-7-((S)-6-(5-metoxypentyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (40 mg, 0,108 mmol). Pic 2: thu được (5R,7S)-7-((R)-6-(5-metoxypentyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (38 mg, 0,102 mmol).

Ví dụ 672

Hỗn hợp gồm (5R,7S)-7-((S)-6-(5-metoxypentyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (40 mg, 0,108 mmol) trong DMSO (0,5 ml) và MeOH (1 ml) được bổ sung dung dịch NaOH 1N (0,5 ml). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 95°C trong 2 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp này được để nguội và sau đó, được axit hóa bằng TFA. Hỗn hợp này được lọc và tinh chế bằng HPLC. Các điều kiện HPLC: cột Phenomenex Luna 5 micron C18 (30 x 100 mm); MeCN (0,1% TFA)/nước (0,1% TFA); 20%-100% gradien trong 15 phút; 30 ml/min. Các phân đoạn có khối lượng đúng được tách ra và được sấy thăng hoa qua đêm. Thu được ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(5-metoxypentyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol, TFA (32 mg, 0,067 mmol). HPLC thời gian lưu = 8,15 min (điều kiện L); LC/MS M^{+1} = 346; ^1H NMR trong CD_3OD (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,05-6,94 (m, 3H), 3,72-3,56 (m, 2H), 3,42 (t, $J=6,5$ Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,19-3,03 (m, 1H), 2,91-2,70 (m, 3H), 2,50-2,28 (m, 2H), 2,20-2,04 (m, 1H), 2,03-1,86 (m, 4H), 1,79-1,65 (m, 2H), 1,61 (quin, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,53-1,23 (m, 7H).

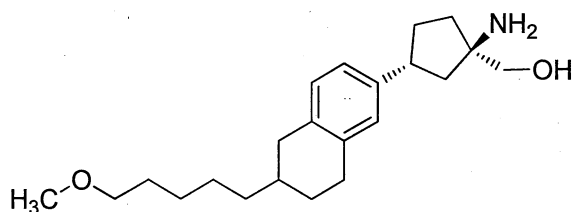
Ví dụ 673

Hỗn hợp gồm (5R,7S)-7-((R)-6-(5-metoxypentyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (40 mg, 0,108 mmol) trong DMSO (0,5 ml) và MeOH (1 ml) được bổ sung dung dịch NaOH 1N (0,5 ml). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 95°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được để nguội và sau đó, được axit hóa bằng TFA. Hỗn hợp này được lọc và tinh chế bằng HPLC. Các điều kiện HPLC: cột Phenomenex Luna 5 micron C18 (30 x 100 mm); MeCN (0,1% TFA)/nước (0,1% TFA); 20%-100% gradien trong 15 phút; 30 ml/min. Các phân đoạn có khối lượng đúng được tách ra và được sấy thăng hoa qua đêm. Thu được ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-(5-metoxypentyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol, TFA (26 mg, 0,055 mmol). HPLC thời gian lưu = 8,16 min (điều kiện L); LC/MS M^{+1} = 346; ^1H NMR trong CD_3OD (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,02-6,96 (m, 3H), 3,71-3,56 (m, 2H), 3,42 (t, $J=6,6$ Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,18-3,02 (m, 1H), 2,90-2,71 (m, 3H), 2,49-2,29 (m,

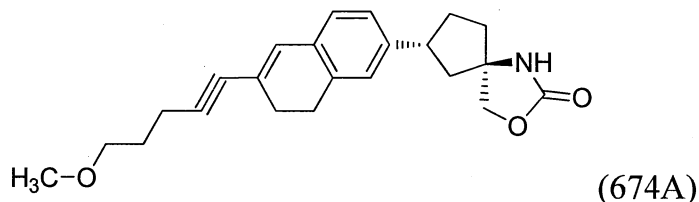
2H), 2,12 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 2,02-1,87 (m, 4H), 1,79-1,66 (m, 2H), 1,66-1,55 (m, 2H), 1,52-1,32 (m, 7H).

Các ví dụ 674 và 675

((1R,3R)-1-amino-3-(6-(5-metoxypentyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xylopentyl)metanol



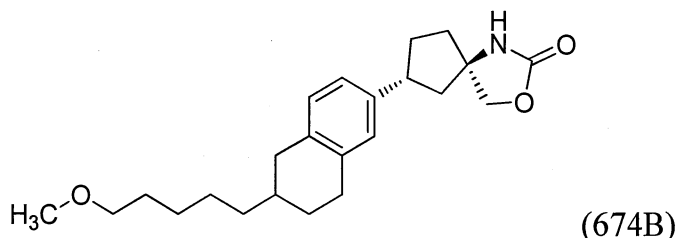
Điều chế hợp chất 674A: (5R,7R)-7-(6-(5-metoxypent-1-yn-1-yl)-7,8-dihydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on



Hỗn hợp gồm 6-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl triflometansulfonat (130 mg, 0,311 mmol), đồng(I) iodua (5,93 mg, 0,031 mmol), và bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (21,86 mg, 0,031 mmol) trong TEA (311 μ l) được bổ sung 5-metoxypent-1-yn (153 mg, 1,557 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 1 giờ. LCMS cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch HCl 1M. Lốp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế trên cột silicagel (40 g) bằng cách sử dụng gradien EtOAc/Hex (0-100% EtOAc với 12 CV) thu được (5R,7R)-7-(6-(5-metoxypent-1-yn-1-yl)-7,8-dihydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (70 mg, 0,192 mmol). HPLC thời gian lưu = 0,99 min (điều kiện G) LC/MS $M^+ = 366,4$. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,06-6,98 (m, 2H), 6,94 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,34 (dd, $J=12,5, 7,9$ Hz, 2H), 3,52 (t, $J=6,3$ Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,29-3,17 (m, 1H), 2,78 (t, $J=8,1$

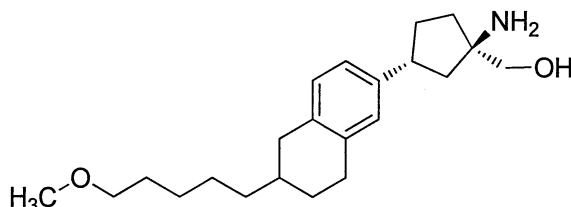
Hz, 2H), 2,46 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 2,40-2,31 (m, 2H), 2,26 (dd, $J=13,3, 7,4$ Hz, 1H), 2,21-2,10 (m, 2H), 2,03-1,91 (m, 1H), 1,91-1,63 (m, 4H).

Điều chế hợp chất 674B: (5R,7R)-7-(6-(5-metoxypentyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on



Dung dịch chứa (5R,7R)-7-(6-(5-metoxypent-1-yn-1-yl)-7,8-dihydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (70 mg, 0,192 mmol) trong EtOH (1596 μ l) và EtOAc (319 μ l) được bổ sung paladi hydroxit trên cacbon (26,9 mg, 0,038 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được thổi khí H_2 và được khuấy dưới khí H_2 qua đêm. LCMS cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn. Huyền phù được lọc qua xelit và cô để thu được (5R,7R)-7-(6-(5-metoxypentyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (70 mg, 0,188 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. HPLC thời gian lưu = 1,12 min (điều kiện G) LC/MS $M^{+1} = 418,3$. Các chất đồng phân riêng rẽ được tách ra bằng cách sử dụng Chiral OJ-H 25 X 3 cm ID, 5 μ m dưới điều kiện SFC (MeOH 30% trong CO_2). Hai phân đoạn được thu lại và được cô đến khô.

Các ví dụ 674 và 675: ((1R,3R)-1-amino-3-(6-(5-metoxypentyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol



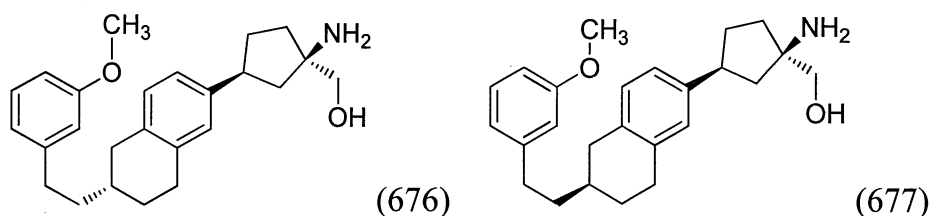
Dung dịch chứa (5R,7R)-7-(6-(5-metoxypentyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (21 mg, 0,057 mmol) trong dioxan (565 μ l) được bổ sung NaOH (565 μ l, 0,565 mmol). Nhiệt độ được

tăng lên đến 98°C và LCMS cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn sau 2 h. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và lớp nước được chiết trở lại bằng EtOAc. Tinh chế bằng HPLC điều chế: HPLC: điều kiện = tiêm 2 ml, thời gian gradient là 5 min, khởi động B = 20% đến 100%, thời gian dừng là 15 min, dung môi A = 0,1% TFA trong nước, dung môi B = 0,1% TFA trong MeCN, cột = LUNA, bước sóng 220 nm. Sau đó, sản phẩm là bazơ tự do bằng cách chiết DCM/NaOH 1N thu được ((1R,3R)-1-amino-3-(6-(5-metoxypentyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol (10 mg, 0,028 mmol).

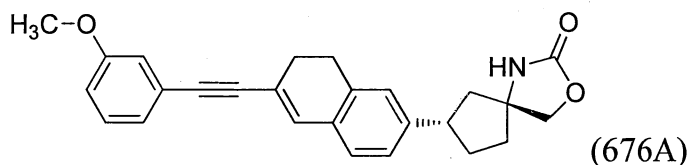
Chất đồng phân 1. HPLC thời gian lưu = 8,18 min (điều kiện L); LC/MS $M^{+1} = 346,4$. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,04-6,92 (m, 3H), 3,71-3,58 (m, 2H), 3,42 (t, $J=6,5$ Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,31-3,25 (m, 1H), 2,88-2,72 (m, 3H), 2,36 (dd, $J=16,4, 10,5$ Hz, 1H), 2,26-2,11 (m, 3H), 2,02-1,91 (m, 1H), 1,89-1,73 (m, 3H), 1,73-1,66 (m, 1H), 1,66-1,53 (m, 2H), 1,52-1,32 (m, 7H). Chất đồng phân 2: HPLC thời gian lưu = 8,17 min (điều kiện L); LC/MS $M^{+1} = 346,4$; ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,04-6,92 (m, 3H), 3,71-3,58 (m, 2H), 3,42 (t, $J=6,5$ Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,31-3,25 (m, 1H), 2,88-2,72 (m, 3H), 2,36 (dd, $J=16,4, 10,5$ Hz, 1H), 2,26-2,11 (m, 3H), 2,02-1,91 (m, 1H), 1,89-1,73 (m, 3H), 1,73-1,66 (m, 1H), 1,66-1,53 (m, 2H), 1,52-1,32 (m, 7H).

Các ví dụ 676 và 677

((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(3-metoxyphenetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol (676) và ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-(3-metoxyphenetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol (677)

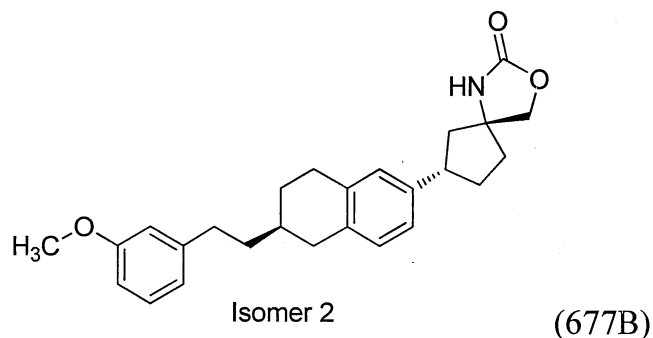
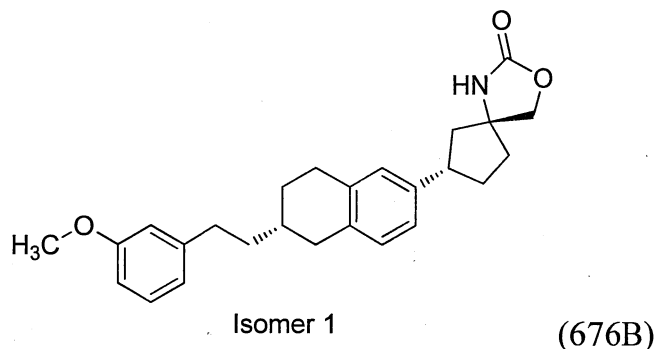


Điều chế hợp chất 676A: (5R,7S)-7-(6-((3-metoxyphenyl)etynyl)-7,8-dihydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on



Hỗn hợp gồm 6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl triflometansulfonat (100 mg, 0,240 mmol), đồng(I) iodua (4,56 mg, 0,024 mmol), và bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (16,82 mg, 0,024 mmol) trong TEA (3 ml) được bổ sung 1-etynyl-3-metoxybenzen (0,091 ml, 0,719 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch HCl 1M. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế trên cột silicagel (12 g) bằng cách sử dụng gradien EtOAc/Hex (0-100% EtOAc với 20 CV). Các phân đoạn 15-17 được tách ra, được cô, và làm khô trong chân không để thu được (5R,7S)-7-(6-((3-metoxyphenyl)etynyl)-7,8-dihydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (68 mg, 0,170 mmol). HPLC thời gian lưu = 1,09 min (điều kiện A) LC/MS M⁺ = 400; ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,30-7,22 (m, 1H), 7,14-6,97 (m, 5H), 6,92 (ddd, J=8,4, 2,6, 0,9 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,42-6,01 (m, 1H), 4,84 (s, 3H), 4,41-4,25 (m, 2H), 3,33 (dt, J=3,2, 1,6 Hz, 2H), 3,06 (tt, J=11,0, 7,2 Hz, 1H), 2,86 (t, J=8,1 Hz, 2H), 2,49 (td, J=8,1, 1,3 Hz, 2H), 2,30 (dd, J=13,0, 7,3 Hz, 1H), 2,19-2,05 (m, 2H), 2,00-1,74 (m, 3H).

Điều chế các hợp chất 676B và 677B: (5R,7S)-7-((R)-6-(3-metoxyphenetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (677B) và (5R,7S)-7-((S)-6-(3-metoxyphenetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (677B)



Hỗn hợp gồm (5R,7S)-7-(6-((3-metoxypheyl)etynyl)-7,8-dihydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (68 mg, 0,170 mmol) trong MeOH (3 ml) và etyl axetat (1 ml) được bổ sung chất xúc tác Pearlman (23,90 mg, 0,170 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được hydro hóa dưới bầu khí H₂ trong 1 giờ. Hỗn hợp này được lọc để loại bỏ chất xúc tác và cô trong chân không. Các chất đồng phân riêng rẽ được tách ra bằng cách sử dụng Chiral AS-H 25 X 3 cm ID, 5 um dưới điều kiện SFC (MeOH 37% trong CO₂). Hai phân đoạn thu được được cô đến khô. Chất đồng phân 1: thu được (5R,7S)-7-(6-(3-metoxypheyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (17 mg, 0,042 mmol). Chất đồng phân 2: thu được (5R,7S)-7-(6-(3-metoxypheyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (16 mg, 0,039 mmol).

Ví dụ 676

Hỗn hợp gồm (5R,7S)-7-(6-(3-metoxypheyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (chất đồng phân 1, 17 mg, 0,042 mmol) trong MeOH (1 ml) và DMSO (0,5 ml) được bổ sung dung dịch NaOH 1N (1 ml). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C qua đêm, và sau đó, được để nguội và được axit hóa bằng TFA. Hỗn hợp này được lọc và

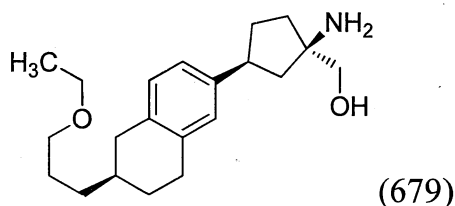
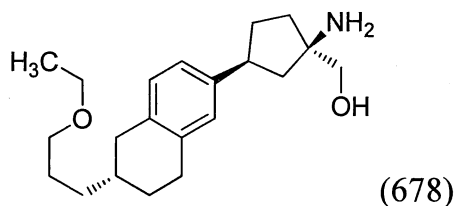
tinh chế bằng HPLC. Các điều kiện HPLC: cột Phenomenex Luna 5 micron C18 (30 x 100 mm); MeCN (0,1% TFA)/nước (0,1% TFA); 20%-100% gradien trong 15 phút; 30 ml/min. Các phân đoạn có khối lượng đúng được tách ra và được sấy thăng hoa qua đêm. Thu được ((1R,3S)-1-amino-3-(6-(3-metoxyphenetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol, TFA (14 mg, 0,028 mmol). HPLC thời gian lưu = 8,91 min (điều kiện L) LC/MS $M^{+1} = 380$. ^1H NMR trong CD_3OD (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,18 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,05-6,96 (m, 3H), 6,85-6,76 (m, 2H), 6,74 (dd, $J=8,3, 1,9$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,71-3,56 (m, 2H), 3,19-3,02 (m, 1H), 2,89 (dd, $J=16,4, 3,6$ Hz, 1H), 2,83-2,75 (m, 2H), 2,75-2,68 (m, 2H), 2,50-2,35 (m, 2H), 2,20-2,06 (m, 1H), 2,06-1,87 (m, 4H), 1,82-1,61 (m, 4H), 1,53-1,36 (m, 1H).

Ví dụ 677

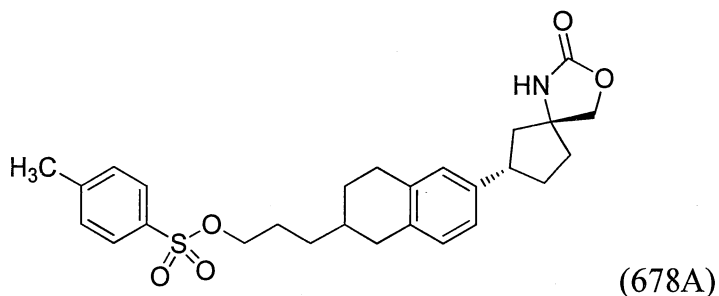
Hỗn hợp gồm (5R,7S)-7-(6-(3-metoxyphenetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (chất đồng phân 2, 16 mg, 0,042 mmol) trong MeOH (1 ml) và DMSO (0,5 ml) được bổ sung dung dịch NaOH 1N (1 ml). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C qua đêm, và sau đó, được để nguội và được axit hóa bằng TFA. Hỗn hợp này được lọc và tinh chế bằng HPLC. Các điều kiện HPLC: cột Phenomenex Luna 5 micron C18 (30 x 100 mm); MeCN (0,1% TFA)/nước (0,1% TFA); 20%-100% gradien trong 15 phút; 30 ml/min. Các phân đoạn có khối lượng đúng được tách ra và được sấy thăng hoa qua đêm. Thu được ((1R,3S)-1-amino-3-(6-(3-metoxyphenetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol, TFA (14 mg, 0,028 mmol). HPLC thời gian lưu = 8,89 min (điều kiện L) LC/MS $M^{+1} = 380$; ^1H NMR trong CD_3OD (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,18 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,04-6,97 (m, 3H), 6,85-6,77 (m, 2H), 6,74 (dd, $J=8,3, 1,9$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,71-3,57 (m, 2H), 3,20-3,02 (m, 1H), 2,89 (dd, $J=16,5, 3,3$ Hz, 1H), 2,83-2,75 (m, 2H), 2,75-2,69 (m, 2H), 2,50-2,36 (m, 2H), 2,19-2,06 (m, 1H), 2,06-1,88 (m, 4H), 1,81-1,64 (m, 4H), 1,44 (dtd, $J=12,8, 10,4, 5,9$ Hz, 1H).

Các ví dụ 678 và 679

((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-(3-etoxypropyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol (678) và ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(3-etoxypropyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol (679)



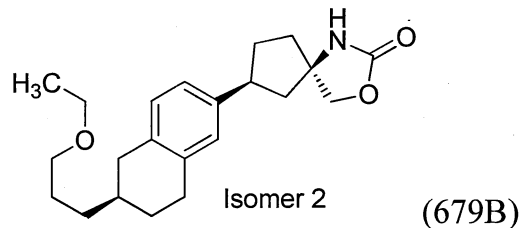
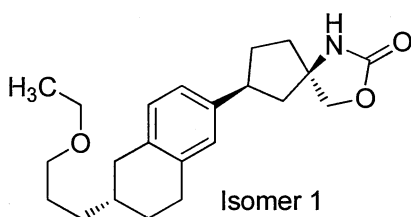
Điều chế hợp chất 678A: 3-(6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)propyl 4-metylbenzensulfonat



Hỗn hợp gồm 6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl triflometansulfonat (330 mg, 0,791 mmol), đồng(I) iodua (15,06 mg, 0,079 mmol), và bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (55,5 mg, 0,079 mmol) trong TEA (3 ml) được bổ sung benzyl propargyl ete (0,572 ml, 3,95 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch HCl 1M. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế trên cột silicagel (40 g) bằng cách sử dụng gradien EtOAc/Hex (0-100% EtOAc với 12 CV). Các phân đoạn 28-31 được tách ra, cô, và làm khô trong chân không. Nguyên liệu rắn được hòa tan trong MeOH (10 ml) và chất xúc tác Pearlman (111 mg, 0,791 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được hydro hóa dưới áp suất khí trong 18 giờ. Hỗn hợp này được lọc để loại bỏ chất xúc tác và cô trong chân không. Các chất rắn được hòa tan trong pyridin (5 ml) và sau đó, p-toluensulfanonyl clorua (452 mg, 2,372 mmol) được bổ sung vào. Sau 2 giờ, p-toluensulfanonyl clorua bổ sung (452 mg, 2,372 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng H_2O . Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô. Nguyên liệu thô

được tinh chế trên cột silicagel (40 g) bằng cách sử dụng gradien EtOAc/Hex (0-100% EtOAc với 20 CV). Các phân đoạn 20-22 được cô và được làm khô trong chân không để thu được 3-(6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)propyl 4-metylbenzensulfonat (200 mg, 0,414 mmol). ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,82 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J=7,9$ Hz, 2H), 7,05-6,89 (m, 3H), 5,54 (s, 1H), 4,41-4,24 (m, 2H), 4,08 (t, $J=6,5$ Hz, 2H), 3,11-2,95 (m, 1H), 2,77 (td, $J=10,0, 5,4$ Hz, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,40-2,26 (m, 2H), 2,21-2,08 (m, 2H), 2,03-1,73 (m, 6H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,48-1,32 (m, 2H).

Điều chế các hợp chất 678B và 679B: (5R,7S)-7-((R)-6-(3-etoxypropyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (678B) và (5R,7S)-7-((R)-6-(3-etoxypropyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (679B)



Etanol (0,5 ml, 0,248 mmol) được bổ sung natri (114 mg, 4,96 mmol). Hỗn hợp này được khuấy cho đến khi natri kim loại đã được tiêu thụ. Dung dịch chứa 3-(6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)propyl 4-metylbenzensulfonat (120 mg, 0,248 mmol) trong DMF được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế trên cột silicagel (12 g) bằng cách sử dụng gradien EtOAc/Hex (0-100% EtOAc với 21 CV). Thu được 65 mg hỗn hợp gồm các chất đồng phân. Các chất đồng phân riêng rẽ được tách ra bằng cách sử dụng Chiral AS-H 25 X 3 cm ID, 5 μm dưới điều kiện SFC (MeOH 27% trong CO_2). Hai phân đoạn thu được được cô đến khô. Chất đồng phân 1: Thu được (5R,7S)-7-((R)-6-(3-etoxypropyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (30 mg, 0,084 mmol).

Chất đồng phân 2: Thu được (5R,7S)-7-((S)-6-(3-etoxypropyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (31 mg, 0,087 mmol).

Ví dụ 678:

Hỗn hợp gồm (5R,7S)-7-((R)-6-(3-etoxypropyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (30 mg, 0,084 mmol) trong DMSO (1 ml) và MeOH (1 ml) được bổ sung dung dịch NaOH 1N. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 95°C qua đêm. Hỗn hợp này được để nguội và được axit hóa bằng TFA. Hỗn hợp này được lọc và tinh chế bằng HPLC. Các điều kiện HPLC: cột Phenomenex Luna 5 micron C18 (30 x 100 mm); MeCN (0,1% TFA)/nước (0,1% TFA); 20%-100% gradien trong 15 phút; 30 ml/min. Các phân đoạn có khối lượng đúng được tách ra và được sấy thăng hoa qua đêm. Nguyên liệu này được rót vào dung dịch NaOH 1N (50 ml), được khuấy trong 1 giờ, và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô để thu được ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-(3-etoxypropyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol (21 mg, 0,060 mmol). HPLC thời gian lưu = 6,57 min (điều kiện L); LC/MS M⁺ = 332; ¹H NMR trong CD₃OD (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,10-6,78 (m, 3H), 3,61-3,40 (m, 6H), 3,02 (tt, J=11,2, 7,0 Hz, 1H), 2,90-2,70 (m, 3H), 2,37 (dd, J=16,3, 10,3 Hz, 1H), 2,23 (dd, J=13,1, 7,6 Hz, 1H), 2,09-1,85 (m, 3H), 1,85-1,64 (m, 5H), 1,61-1,51 (m, 1H), 1,49-1,31 (m, 3H), 1,21 (t, J=7,0 Hz, 3H).

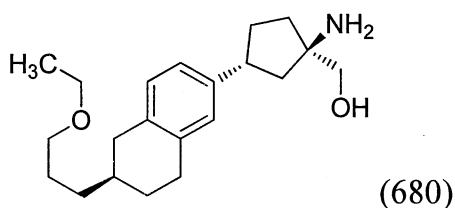
Ví dụ 679:

Hỗn hợp gồm (5R,7S)-7-((S)-6-(3-etoxypropyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (30 mg, 0,084 mmol) trong DMSO (1 ml) và MeOH (1 ml) được bổ sung dung dịch NaOH 1N. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 95°C qua đêm. Hỗn hợp này được để nguội, axit hóa bằng TFA, lọc, và tinh chế bằng HPLC. Các điều kiện HPLC: cột Phenomenex Luna 5 micron C18 (30 x 100 mm); MeCN (0,1% TFA)/nước (0,1% TFA); 20%-100% gradien trong 15 phút; 30 ml/min. Các phân đoạn có khối lượng đúng được tách ra và được sấy thăng hoa qua đêm. Nguyên liệu này được

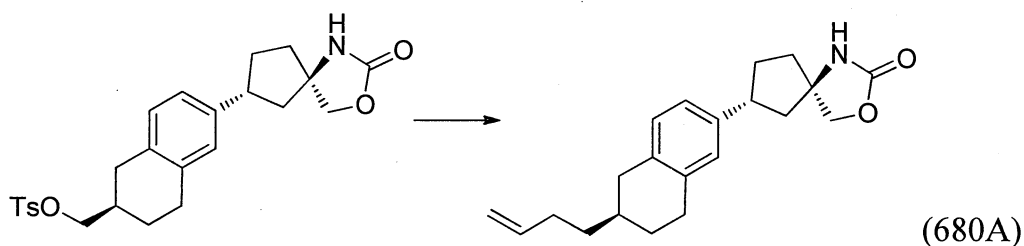
rót vào dung dịch NaOH 1N (50 ml), được khuấy trong 1 giờ, và được chiết bằng EtOAc (x). Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô để thu được ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(3-etoxypropyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl) metanol (18 mg, 0,049 mmol). HPLC thời gian lưu = 6,57 min (điều kiện L); LC/MS $M^{+1} = 332$; ^1H NMR trong CD_3OD (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,20-6,76 (m, 3H), 3,59-3,43 (m, 6H), 3,03 (tt, $J=11,2$, 7,0 Hz, 1H), 2,90-2,67 (m, 3H), 2,36 (dd, $J=16,2$, 10,5 Hz, 1H), 2,26 (dd, $J=12,8$, 7,0 Hz, 1H), 2,09-1,88 (m, 3H), 1,88-1,74 (m, 2H), 1,74-1,64 (m, 3H), 1,59 (t, $J=12,4$ Hz, 1H), 1,50-1,28 (m, 3H), 1,20 (t, $J=7,0$ Hz, 3H).

Ví dụ 680

((1R,3R)-1-amino-3-((S)-6-(3-etoxypropyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol



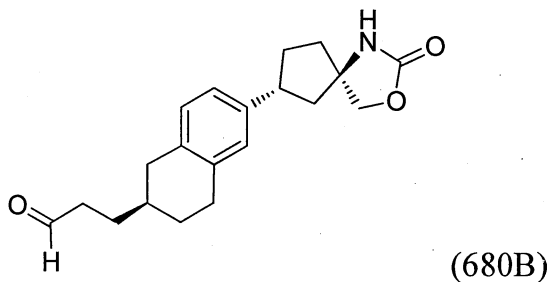
Điều chế hợp chất 680A: (5R,7R)-7-((R)-6-(but-3-en-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on



Dung dịch chứa ((R)-6-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat (250 mg, 0,549 mmol) và đồng(I) bromua (157 mg, 1,098 mmol) trong THF (5 ml) được bổ sung alylmagie bromua (1100 μl , 10,98 mmol) ở nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 h. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch NH_3Cl bão hòa và nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được gom lại, được làm khô bằng Na_2SO_4 , cô trên máy cô quay để thu được (5R,7S)-7-

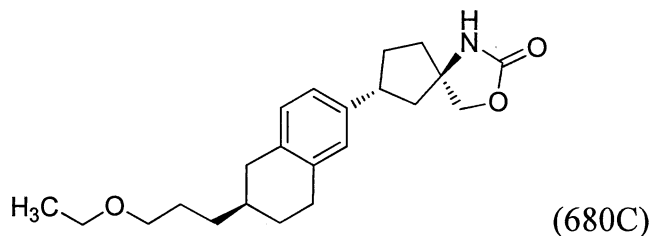
((S)-6-(4-(dimethylamino)benzyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on, LC/MS $M^{+1} = 326$.

Điều chế hợp chất 680B: 3-((S)-6-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)propanal.



Dung dịch chứa (5R,7R)-7-((R)-6-(but-3-en-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (220 mg, 0,676 mmol) trong THF (15 ml) được bổ sung NMO (158 mg, 1,352 mmol) và osmium tetroxit (6,37 μ l, 0,020 mmol) ở nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 h. Natri periodat (578 mg, 2,70 mmol) trong H₂O (1 ml) được bổ sung vào và kết tủa được tạo ra. Hỗn hợp này được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng dưới khí nitơ trong 30 min. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa và nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được gom lại, làm khô bằng Na₂SO₄, cô trên máy cô quay để thu được 3-((S)-6-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)propanal, LC/MS $M^{+1} = 328$.

Điều chế hợp chất 680C: (5R,7R)-7-((S)-6-(3-etoxypropyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on.



Dung dịch chứa 3-((S)-6-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)propanal (200 mg, 0,611 mmol), etoxytrimethylsilan (361 mg, 3,05 mmol), triethylsilan (355 mg, 3,05 mmol) trong

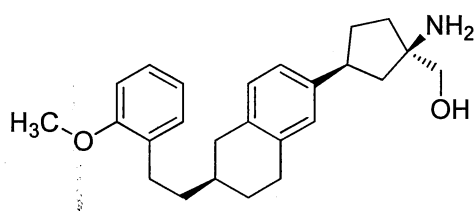
nitrometan (2 ml) được bổ sung sắt(III) clorua (9,91 mg, 0,061 mmol) ở nhiệt độ 0°C, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16. Hỗn hợp này được lọc và được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được (5R,7R)-7-((S)-6-(3-etoxypropyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on, LC/MS $M^{+1}=358$.

Ví dụ 680

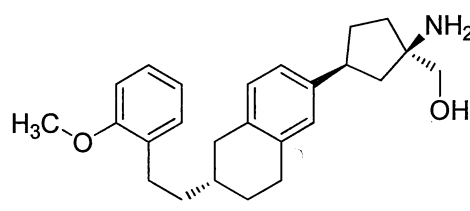
Dung dịch chứa (5R,7R)-7-((S)-6-(3-etoxypropyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on thô mà được tạo dẫn xuất từ bước trước trong dioxan (3 ml) và nước (1 ml) được bổ sung LiOH (15,77 mg, 0,659 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 16 h. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước, được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được gom lại, làm khô bằng Na_2SO_4 , và cô trên máy cô quay để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng HPLC điều chế: cột Phenomenex Luna C18 5u 21,2x100 mm. Dung môi A: 10% MeOH -90% H_2O -0,1% TFA; dung môi B: 90% MeOH-10% H_2O -0,1% TFA. Thời gian gradien = 15 min. Bắt đầu B =0%, kết thúc B 100%. Thời gian dừng 25 min. ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-((Z)-hex-2-en-1-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol, LC/MS $M^{+1}=332$. Phương pháp HPLC: L; HPLC ret. time 6,86 (min.). ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,00-6,90 (m, 3H), 3,60 – 3,50 (m, 6H), 2,80-2,60 (m, 3H), 2,41 – 1,80 (m, 6H), 1,78-1,30 (m, 9H), 1,24 (t, $J=7,0$ Hz, 3H).

Các ví dụ 681 và 682

((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(2-metoxyphenetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol (681) và ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-(2-metoxyphenetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol (682)

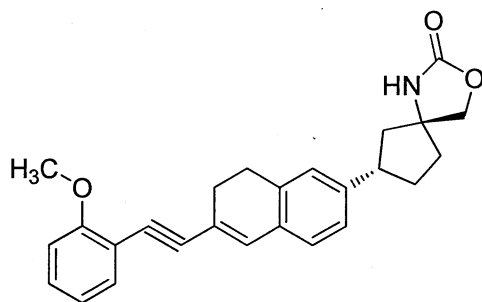


(681)



(682)

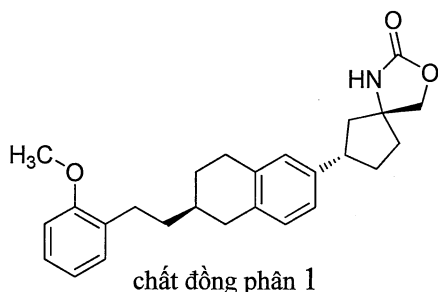
Điều chế hợp chất 681A: (5R,7S)-7-(6-((2-metoxyphenyl)etynyl)-7,8-dihydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on



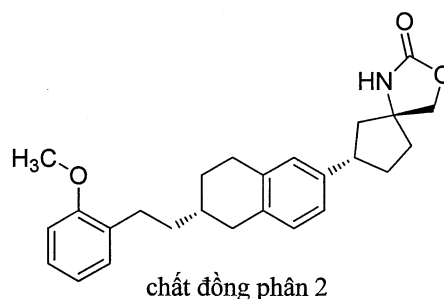
(681A)

Hỗn hợp gồm 6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-3,4-dihydronaphtalen-2-yl triflometansulfonat (64 mg, 0,153 mmol), đồng(I) iodua (2,92 mg, 0,015 mmol), và bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (10,76 mg, 0,015 mmol) trong TEA (3 ml) được bổ sung 1-etynyl-2-metoxybenzen (0,059 ml, 0,460 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch HCl 1M. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế trên cột silicagel (24 g) bằng cách sử dụng gradien EtOAc/Hex (0-100% EtOAc với 12 CV). Các phân đoạn 20-23 được tách ra, cô, và làm khô trong chân không để thu được (5R,7S)-7-(6-((2-metoxyphenyl)etynyl)-7,8-dihydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (45 mg, 0,113 mmol). HPLC thời gian lưu = 1,07 min (điều kiện A) LC/MS $\text{M}^+ = 400$

Điều chế các hợp chất 681B và 682B: (5R,7S)-7-(6-(2-metoxyphenetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on



(681B)



(682B)

Hỗn hợp gồm (5R,7S)-7-(6-((2-metoxyphenyl)etynyl)-7,8-dihydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (45 mg, 0,113 mmol) trong MeOH (5 ml) được bổ sung chất xúc tác Pearlman (15,82 mg, 0,113 mmol).

Hỗn hợp phản ứng này được hydro hóa dưới bầu khí H_2 qua đêm. Hỗn hợp này được lọc để loại bỏ chất xúc tác và sau đó, được cô trong chân không để thu được 45 mg hỗn hợp gồm các chất đồng phân. Các chất đồng phân riêng rẽ được tách ra bằng cách sử dụng Chiral OJ-H 25 X 3 cm ID, 5 μm dưới điều kiện SFC (MeOH 35% trong CO_2). Hai phân đoạn thu được được cô đến khô. Chất đồng phân 1: Thu được (5R,7S)-7-(6-(2-metoxypentyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (14 mg, 0,035 mmol). Chất đồng phân 2: Thu được (5R,7S)-7-(6-(2-metoxypentyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (14 mg, 0,035 mmol).

Ví dụ 681

Hỗn hợp gồm (5R,7S)-7-(6-(5-metoxypentyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (40 mg, 0,108 mmol) trong DMSO (0,5 ml) và MeOH (1 ml) được bổ sung dung dịch NaOH 1N (0,5 ml). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ $95^\circ C$ trong 4 giờ, được để nguội, và sau đó, được axit hóa bằng TFA. Hỗn hợp này được lọc và tinh chế bằng HPLC. Các điều kiện HPLC: cột Phenomenex Luna 5 micron C18 (30 x 100 mm); MeCN (0,1% TFA)/nước (0,1% TFA); 20%-100% gradien trong 15 phút; 30 ml/min. Các phân đoạn có khối lượng đúng được tách ra và được sấy thăng hoa qua đêm để thu được ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-(2-metoxypentyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl) xyclopentyl)metanol, TFA (26 mg, 0,055 mmol). HPLC thời gian lưu = 8,87 min (điều kiện L); LC/MS $M^{+1} = 380$; ^1H NMR trong CD_3OD (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,21-7,10 (m, 2H), 7,05-6,96 (m, 3H), 6,91 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 6,86 (td, $J=7,4, 1,0$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,72-3,54 (m, 2H), 3,20-3,03 (m, 1H), 2,97-2,69 (m, 5H), 2,48-2,35 (m, 2H), 2,21-1,86 (m, 5H), 1,80-1,57 (m, 4H), 1,52-1,36 (m, 1H).

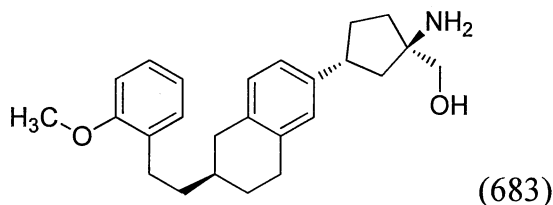
Ví dụ 682

Hỗn hợp gồm (5R,7S)-7-(6-(5-metoxypentyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (40 mg, 0,108 mmol) trong DMSO (0,5 ml) và MeOH (1 ml) được bổ sung dung dịch NaOH 1N (0,5 ml). Hỗn hợp phản

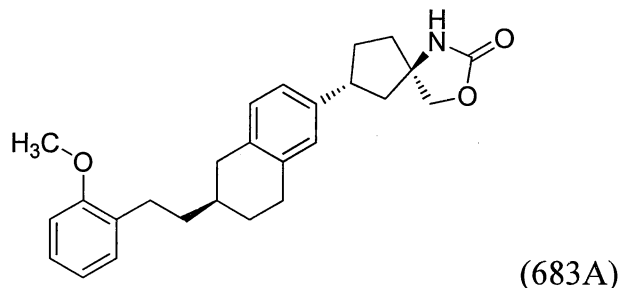
ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 95°C trong 4 giờ, được để nguội, và sau đó, được axit hóa bằng TFA. Hỗn hợp này được lọc và tinh chế bằng HPLC. Các điều kiện HPLC: cột Phenomenex Luna 5 micron C18 (30 x 100 mm); MeCN (0,1% TFA)/nước (0,1% TFA); 20%-100% gradien trong 15 phút; 30 ml/min. Các phân đoạn có khối lượng đúng được tách ra và được sấy thăng hoa qua đêm để thu được ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-(2-metoxypheetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol, TFA (26 mg, 0,055 mmol). HPLC thời gian lưu = 8,97 min (điều kiện L); LC/MS M^{+1} = 380; MS (m+1) = 380; ^1H NMR trong CD_3OD (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,21-7,10 (m, 2H), 7,04-6,97 (m, 3H), 6,91 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 6,86 (td, $J=7,4, 1,1$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,72-3,54 (m, 2H), 3,19-3,03 (m, 1H), 2,96-2,70 (m, 5H), 2,49-2,35 (m, 2H), 2,20-1,87 (m, 5H), 1,82-1,57 (m, 4H), 1,43 (dtd, $J=12,8, 10,5, 6,1$ Hz, 1H).

Ví dụ 683

((1R,3R)-1-amino-3-((S)-6-(2-metoxypheetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol



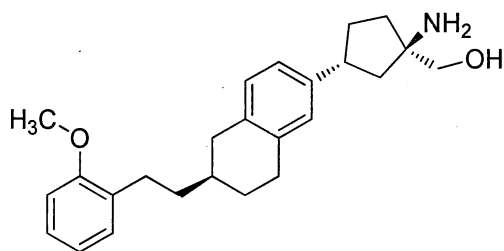
Điều chế hợp chất 683A: (5R,7R)-7-((S)-6-(2-metoxypheetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on



Chất phản ứng Grignard (2-metoxypheetyl)magne clorua (2195 μl , 0,549 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp đã khuấy chứa ((R)-6-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)metyl 4-metylbensensulfonat (50 mg, 0,110 mmol) và đồng(I) bromua (31,5 mg, 0,220

mmol) trong THF (10 ml) ở nhiệt độ -78°C dưới khí nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C và nhiệt độ được nâng từ từ lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 2 ngày. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 6 h nữa. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C . Tiếp theo, 1 ml nước được bổ sung vào và hỗn hợp này được trộn với EtOAc (30 ml) và nước (20 ml). Pha hữu cơ được tách ra và được rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (2x20 ml) và nước muối (20 ml). Dung dịch hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và cô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng ISCO (cột silicagel 24g, gradien rửa giải từ 0 đến 60% EtOAc trong hexan) để thu được (5R,7R)-7-((S)-6-(2-metoxyphe-nyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on. LC/MS $M^{+1} = 406$.

Điều chế hợp chất 683B: ((1R,3R)-1-amino-3-((S)-6-(2-metoxyphe-nyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol.

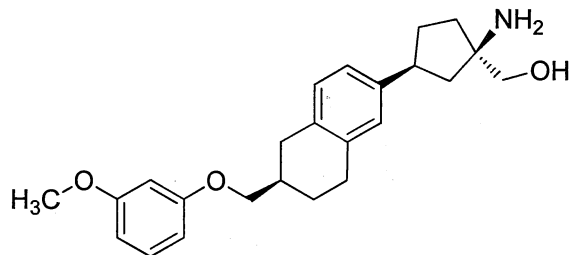


(683B)

(5R,7R)-7-((S)-6-(2-metoxyphe-nyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on được trộn với 1,4-dioxan (2 ml), nước (0,5 ml) và lithi hydroxit hydrat (69,1 mg, 1,646 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 100°C qua đêm dưới khí N_2 . Hỗn hợp này được để nguội và lọc, phần dịch lọc được cô trong chân không và cặn được hòa tan trong DCM (20 ml), được rửa bằng nước (5 ml), làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Cặn được sấy thăng hoa để thu được ((1R,3R)-1-amino-3-((S)-6-(2-metoxyphe-nyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol (25 mg qua hai bước). LC/MS $M^{+1} = 380$. Điều kiện HPLC: L; HPLC ret. time 7,84 (min.). ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,24-7,09 (m, 2H), 7,03-6,80 (m, 5H), 3,83 (s, 3H), 3,59-3,42 (m, 2H), 2,98-2,67 (m, 5H), 2,40 (dd, $J=15,4, 10,6$ Hz, 1H), 2,26-1,83 (m, 4H), 1,79-1,54 (m, 6H), 1,50-1,25 (m, 2H).

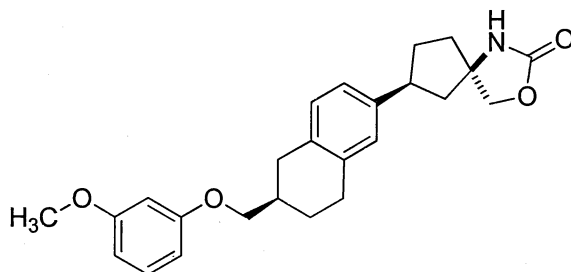
Ví dụ 684

((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-((3-metoxyphenoxy)methyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xylopentyl)metanol



(684)

Điều chế hợp chất 684A: (5R,7S)-7-((R)-6-((3-metoxyphenoxy)methyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on



(684A)

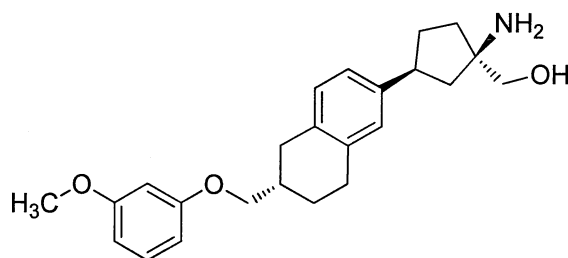
Hỗn hợp gồm 3-metoxyphenol (123 mg, 0,988 mmol) trong DMF khô (3 ml) được bổ sung kali tert-butoxit (790 μ l, 0,790 mmol) trong t-BuOH (1M). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 min, ((R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)methyl 4-methylbenzensulfonat (90 mg, 0,198 mmol) trong DMF (2 ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong 4 h. Phản ứng này được làm ngừng bằng nước (5 ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được thấm trong EtOAc (30 ml), được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (3x20 ml), làm khô (Na₂SO₄) và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (cột silicagel 12g, gradien rửa giải từ 0 đến 70% etyl axetat trong hexan, thời gian gradien = 18 min, đi ra ở 45% EtOAc) để thu được (5R,7S)-7-((R)-6-((3-metoxyphenoxy)methyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (70 mg). LC/MS M⁺ = 408.

Ví dụ 684

(5R,7S)-7-((R)-6-((3-metoxypenoxy)metyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (25 mg, 0,061 mmol) trong dioxan (2 ml) được trộn với nước (0,5 ml) và được bổ sung lithi hydroxit hydrat (25,7 mg, 0,613 mmol), hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 16 h dưới khí N₂. Sau khi để nguội, hỗn hợp này được lọc và được rửa bằng MeOH, dung môi gộp lại được làm bay hơi và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế: cột Phenomenex Luna C18 5u 21,2x100 mm. Dung môi A: 10% MeOH -90% H₂O -0,1% TFA; dung môi B: 90% MeOH-10% H₂O-0,1% TFA. Thời gian gradien = 15 min. Bắt đầu B =0%, kết thúc B 100%. Thời gian dừng 20 min. Phân đoạn gom được được bazơ hóa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, được cô trong chân không và lớp nước được chiết bằng DCM (3x20 ml) rồi được làm khô (Na₂SO₄) và cô trong chân không để thu được ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-((3-metoxypenoxy) metyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol (15 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS M⁺ = 382.HPLC thời gian lưu = 7,19 phút (điều kiện L) ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,25-7,12 (m, 1H), 7,07-6,96 (m, 3H), 6,59-6,47 (m, 3H), 3,94 (d, J=6,4 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,65-3,48 (m, 2H), 3,15-2,80 (m, 4H), 2,59 (dd, J=16,4, 10,5 Hz, 1H), 2,40-1,79 (m, 7H), 1,70-1,51 (m, 2H).

Ví dụ 685

((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-((3-metoxypenoxy)metyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol

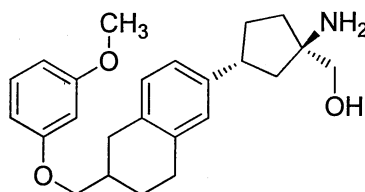


(685)

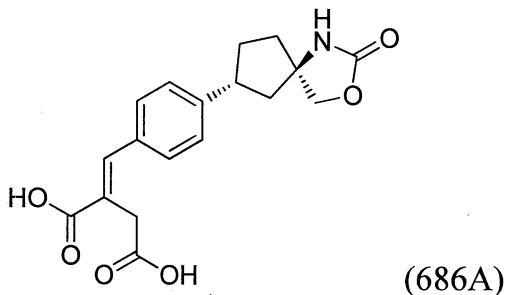
Hợp chất ví dụ 685 được điều chế theo quy trình chung của ví dụ 684 bằng cách sử dụng (5R,7S)-7-((R)-6-((3-metoxypenoxy)metyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on. MW 381,2; MS (M⁺) = 382; HPLC phương pháp L, HPLC ret. time: 8,20 min.

Các ví dụ 686 và 687

((1R,3R)-1-amino-3-(6-((3-metoxyphenoxy)methyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)xyclopentyl)metanol

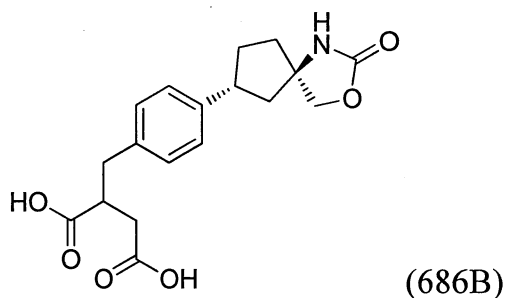


Điều chế hợp chất 686A: Axit (E)-2-(4-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)benzyliden) succinic



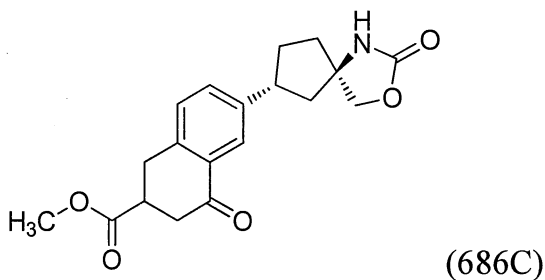
Hỗn hợp gồm K_2CO_3 (0,980 g, 7,09 mmol), (5R,7R)-7-(4-bromophenyl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (1,5 g, 5,06 mmol), và axit itaconic (0,857 g, 6,58 mmol) trong axetonitril (14,98 ml) được bổ sung nước (4,50 ml) một cách từ từ. Hỗn hợp này được khuấy cho đến khi sự thoát khí CO_2 dừng lại và sau đó, được sục bằng khí nitơ trong 5 min. Sau đó, paladi(II) axetat (0,057 g, 0,253 mmol) và tri-*o*-tolylphosphin (0,154 g, 0,506 mmol) được bổ sung vào. Khí nitơ được sục vào hỗn hợp phản ứng này trong 10 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ $85^\circ C$ qua đêm bằng bộ phận ngưng tụ hồi lưu. Phản ứng này là hoàn toàn theo LCMS. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch NaOH 1N hai lần. Các lớp nước được gộp lại và được axit hóa bằng dung dịch HCl đậm đặc đến độ pH nằm trong khoảng 1-2. Lớp nước được chiết bằng EtOAc vài lần. Các lớp hữu cơ được gộp lại, được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được axit (E)-2-(4-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)benzyliden)succinic (1,907 g, 5,52 mmol). HPLC thời gian lưu = 0,63 min (điều kiện G) LC/MS $M^{+1} = 346,3$.

Điều chế hợp chất 686B: Axit 2-(4-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)benzyl)succinic



Hỗn hợp gồm axit (E)-2-(4-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)benzyliden)succinic (1,75 g, 5,07 mmol) trong MeOH (100 ml) được bổ sung chất xúc tác Pearlman (0,356 g, 0,507 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy dưới môi trường khí H₂ qua đêm. LCMS cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc qua xelit và axit 2-(4-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)benzyl)succinic (2 g, 5,76 mmol) thu được sau khi cô dưới áp suất giảm. HPLC thời gian lưu = 0,63 min (điều kiện G) LC/MS M⁺ = 348,3.

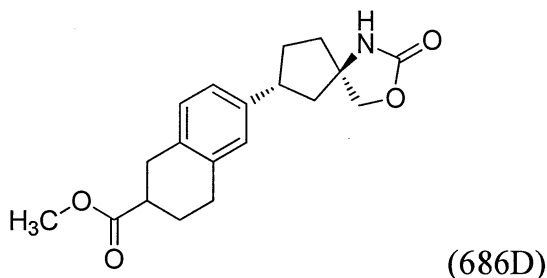
Điều chế hợp chất 686C: Metyl 4-oxo-6-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-carboxylat



Axit sulfuric (30 ml) được bổ sung axit 2-(4-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)benzyl)succinic (1,761 g, 5,07 mmol). Dung dịch này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. LCMS cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn. Dung dịch này được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C tiếp theo bổ sung từng giọt MeOH (25,4 ml). Sau 2 giờ, phản ứng này đã hoàn thành như được đánh giá bằng LCMS. Hỗn hợp phản ứng này được rót lên trên đá và lớp nước được chiết bằng EtOAc vài lần cho đến khi lớp nước cho thấy không còn sản phẩm mong muốn như được đánh giá bằng LCMS. Chất rắn thu được được tinh chế bằng

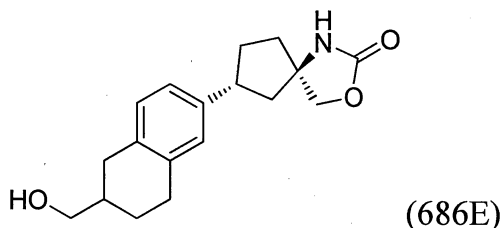
ISCO bằng cách sử dụng 100% hexan đến 100% EtOAc dưới dạng dung môi rửa giải thu được methyl 4-oxo-6-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-carboxylat (1,54 g, 4,48 mmol). HPLC thời gian lưu = 0,74 min (điều kiện G) LC/MS $M^{+1} = 344,3$. ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,89 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J=7,9$, 2,0 Hz, 1H), 7,26 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 6,48 (br. s., 1H), 4,45-4,32 (m, 3H), 3,79-3,71 (m, 3H), 3,37-3,16 (m, 4H), 3,05-2,91 (m, 1H), 2,91-2,81 (m, 1H), 2,43 (dd, $J=13,6$, 7,5 Hz, 1H), 2,35-2,22 (m, 1H), 2,22-2,14 (m, 1H), 2,11-2,00 (m, 1H), 1,94-1,82 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 1H).

Điều chế hợp chất 686D: Metyl 6-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-carboxylat



Dung dịch chứa methyl 4-oxo-6-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-carboxylat (1,54 g, 4,48 mmol) trong EtOH (44,8 ml) được bổ sung $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0,630 g, 0,448 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được đặt dưới môi trường khí hydro qua đêm. LCMS cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp này được lọc qua xelit để loại bỏ chất xúc tác và dung dịch này được cô dưới áp suất giảm để thu được methyl 6-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-carboxylat (1,45 g, 4,40 mmol). HPLC thời gian lưu = 0,87 min (điều kiện G) LC/MS $M^{+1} = 330,3$.

Điều chế hợp chất 686E: (5R,7R)-7-(6-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on



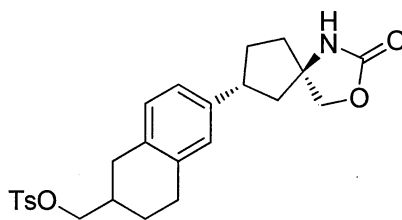
Hỗn hợp gồm methyl 6-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-carboxylat (1,35 g, 4,10 mmol) trong THF (100 ml) được bổ sung lithi bohđrua trong THF (4,10 ml, 8,20 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Hỗn hợp này được làm nguội và phản ứng này được làm ngừng bằng nước. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng H₂O. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô để thu được (5R,7R)-7-(6-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (1 g, 3,32 mmol). HPLC thời gian lưu = 0,74 min (điều kiện G) LC/MS M⁺ = 302,1; Tách các chất đồng phân:

Dụng cụ: Berger SFC MGIII; Điều kiện SFC điều chế Cột: ChiralPak AD-H 3x25cm, 5 um; nhiệt độ cột 40°C; tốc độ dòng: 200 ml/min; pha động: CO₂/MEOH = 60/40; chương trình tiêm: chồng nhau (2,5 min/chu kỳ); nồng độ mẫu (mg/ml): 40 mg/ml; bước sóng detector: 220 nm.

Chất đồng phân 1: HPLC thời gian lưu = 0,74 min (điều kiện G) LC/MS M⁺ = 302,1. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,07 (d, J=7,7 Hz, 1H), 6,99-6,90 (m, 2H), 5,50 (br. s., 1H), 4,35 (q, J=8,5 Hz, 2H), 3,66 (dd, J=6,3, 1,7 Hz, 2H), 3,25-3,09 (m, 1H), 2,95-2,77 (m, 3H), 2,50 (dd, J=16,3, 10,8 Hz, 1H), 2,39 (dd, J=13,6, 7,5 Hz, 1H), 2,27-2,12 (m, 2H), 2,10-1,93 (m, 3H), 1,87 (dd, J=13,6, 11,0 Hz, 1H), 1,81-1,70 (m, 1H), 1,53-1,38 (m, 2H).

Chất đồng phân 2: HPLC thời gian lưu = 0,74 min (điều kiện G) LC/MS M⁺ = 302,1.

Điều chế các hợp chất 686F và 687F: (6-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat



(5R,7R)-7-(6-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (chất đồng phân 1 trong phần điều chế hợp chất 686E,

410 mg, 1,360 mmol) được hòa tan trong pyridin khô (1360 μ l) và p-toluensulfonyl clorua (519 mg, 2,72 mmol) được bổ sung vào theo một phần. Hỗn hợp thu được được cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 h. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được hòa tan trong DCM và được nạp lên trên cột với nhiều DCM (để ngăn ngừa sự kết tinh sản phẩm trên cột). Tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng ISCO (cột silicagel 40g, 20- $\rightarrow$ 100% ethyl axetat trong hexan) thu được (6-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat (550 mg, 1,207 mmol). Điều chế hợp chất 686F (chất đồng phân 1): HPLC thời gian lưu = 1,00 min (điều kiện G) LC/MS $M^{+1} = 456,1$.

Điều chế hợp chất 687F (chất đồng phân 2): HPLC thời gian lưu = 0,99 min (điều kiện G) LC/MS $M^{+1} = 456,1$. ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,88-7,78 (m, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,43-7,33 (m, $J=7,9$ Hz, 2H), 7,07-6,98 (m, 1H), 6,94 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,20 (br. s., 1H), 4,41-4,25 (m, 2H), 4,02 (dd, $J=6,6, 2,0$ Hz, 2H), 3,23-3,07 (m, 1H), 2,92-2,73 (m, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,48-2,28 (m, 2H), 2,28-2,10 (m, 3H), 2,06-1,92 (m, 2H), 1,85 (dd, $J=13,6, 11,2$ Hz, 1H), 1,78-1,65 (m, 1H), 1,60-1,55 (m, 1H), 1,50-1,36 (m, 1H).

Các ví dụ 686 và 687

Huyền phù chứa (6-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat (điều chế hợp chất 686F, 0,030 g, 0,066 mmol) trong dioxan (0,5 ml) được bổ sung 3-metoxyphe-nol (0,108 ml, 0,988 mmol) tiếp theo là kali tert-butoxit (0,074 g, 0,659 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 2 h khi LCMS cho thấy nguyên liệu ban đầu được tiêu thụ hoàn toàn. Dung dịch này được bổ sung NaOH (0,5 ml, 0,500 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C qua đêm. LCMS cho thấy nguyên liệu ban đầu được tiêu thụ hoàn toàn. Dung dịch này được tiêm trên HPLC điều chế: điều kiện = tiêm 2 ml, thời gian gradien là 5 min, khởi động B = 20% đến 100%, thời gian dừng là 15 min, dung môi A = 0,1% TFA trong nước, dung môi B = 0,1% TFA trong MeCN, cột = LUNA, bước sóng 220 nm. ((1R,3R)-1-amino-3-(6-((3-

metoxyphenoxy)metyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-

yl)xyclopentyl)metanol, TFA (21 mg, 0,040 mmol) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng có độ tinh khiết >95%.

Hợp chất ví dụ 687 được điều chế từ phần điều chế hợp chất 687F theo quy trình chung của ví dụ 686.

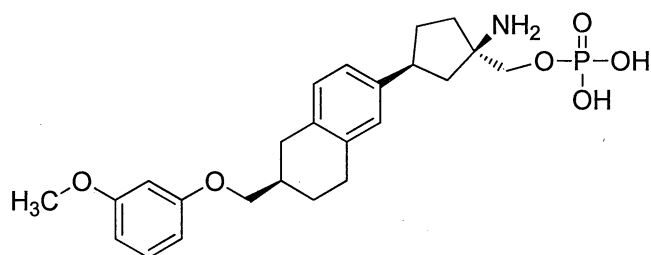
Hợp chất ví dụ 686 (chất đồng phân 1): HPLC thời gian lưu = 8,19 min (điều kiện L) LC/MS $M^{+1} = 382,1$; ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,22-7,12 (m, 1H), 7,09-7,03 (m, 1H), 7,03-6,97 (m, 2H), 6,59-6,48 (m, 3H), 3,94 (d, $J=6,4$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,65 (dd, $J=11,9, 6,4$ Hz, 2H), 2,96 (dd, $J=16,6, 5,0$ Hz, 1H), 2,90-2,82 (m, 2H), 2,60 (dd, $J=16,3, 10,3$ Hz, 1H), 2,33-2,14 (m, 4H), 2,11 (s, 1H), 1,90-1,72 (m, 3H), 1,61 (s, 1H).

Hợp chất ví dụ 687 (chất đồng phân 2): HPLC thời gian lưu = 8,17 min (điều kiện L) LC/MS $M^{+1} = 382,1$; ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,22-7,12 (m, 1H), 7,09-7,03 (m, 1H), 7,03-6,97 (m, 2H), 6,59-6,48 (m, 3H), 3,94 (d, $J=6,4$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,65 (dd, $J=11,9, 6,4$ Hz, 2H), 2,96 (dd, $J=16,6, 5,0$ Hz, 1H), 2,90-2,82 (m, 2H), 2,60 (dd, $J=16,3, 10,3$ Hz, 1H), 2,33-2,14 (m, 4H), 2,11 (s, 1H), 1,90-1,72 (m, 3H), 1,61 (s, 1H).

Các ví dụ hợp chất được phosphoryl hóa

Ví dụ 688

((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-((3-metoxyphenoxy)metyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metyl dihydro phosphat



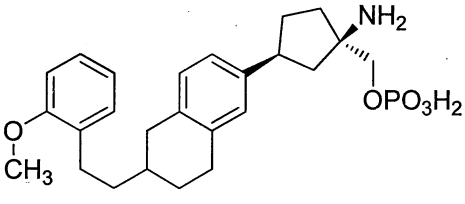
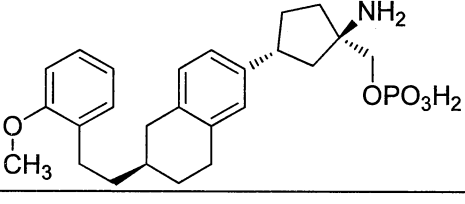
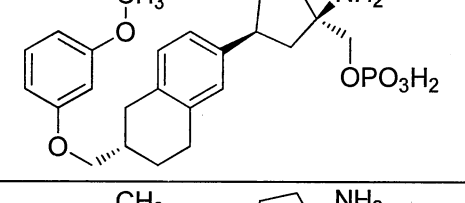
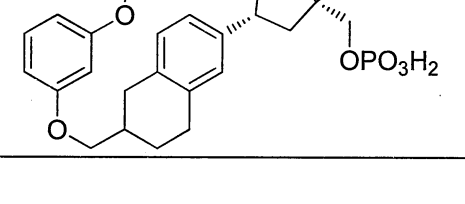
(688)

Hỗn hợp gồm ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-((3-metoxyphenoxy)metyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol (1,5 mg, 3,93 μmol) trong MeCN (1 ml) được bổ sung pyridin (15,90 μl , 0,197 mmol) và pyrophosphoryl clorua (14,85 mg, 0,059 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy

ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h. Nước (0,5 ml) được bổ sung vào ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 min. Hỗn hợp này được tinh chế bằng HPLC điều chế: cột Phenomenex Luna C18 5u 21,2x100 mm. Dung môi A: 10% MeOH -90% H₂O-0,1% TFA; dung môi B: 90% MeOH-10% H₂O-0,1% TFA. Thời gian gradien = 15 min. khởi động B =0%, kết thúc B 100%. Thời gian dừng 25 min.) để thu được 1 mg ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-((3-metoxypheoxy)methyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xylopentyl) methyl dihydro phosphat, LC/MS M⁺ = 462. HPLC Rt =7,07 min. (điều kiện L). ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,17 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J=2,9 Hz, 3H), 6,60-6,46 (m, 3H), 4,04-3,86 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,15 (s, 1H), 3,00-2,81 (m, 2H), 2,66-2,48 (m, 2H), 2,33-1,90 (m, 8H), 1,82-1,68 (m, 1H).

Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình chung của ví dụ 688.

Ví dụ số	Công thức cấu trúc	MW	HPLC ret. time (min.)	Điều kiện HPLC	MS (M ⁺)	Ghi chú
689		425,5	0,81	G	426	(S) Chất đồng phân 1
690		425,5	0,82	G	426	(R) Chất đồng phân 2
691		425,5	1,01	B	426	Chất đồng phân 1
692		425,5	1,01	B	426	Chất đồng phân 2
693		459,5	0,87	G	460	(S) Chất đồng phân 1
694		459,5	0,86	G	460	(R) Chất đồng phân 2
695		411,5	0,77	G	412	(R) Chất đồng phân 1

696		411,5	0,77	G	412	(S) Chất đồng phân 2
697		459,5	0,88	G	460	(S) Chất đồng phân 1
698		459,5	0,88	G	460	(R) Chất đồng phân 2
699		459,5	7,79	L	460	(S) Chất đồng phân
700		461,5	8,21	L	462	(S) Chất đồng phân
701		461,5	0,82	G	462	Chất đồng phân 1
702		461,5	0,82	G	462	Chất đồng phân 2

Phương pháp thay thế điều chế hợp chất ví dụ 672

Hỗn hợp đã khuấy chứa magie (1,814 g, 74,6 mmol) và tetrahydrofuran khan (3 ml) được bổ sung vài giọt 1,2-dibromoetan ở nhiệt độ trong phòng dưới khí nitơ. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 15 min trước khi dung dịch chứa 1-bromo-4-metoxibutan (9,76 ml, 74,6 mmol) trong tetrahydrofuran khan (47 ml) được bổ sung vào theo từng giọt để giữ hỗn hợp phản ứng này ấm nhưng không sôi. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C dưới khí nitơ trong 3 hr. Dung dịch này được tách ra và được bổ sung vào hỗn hợp đã khuấy chứa đồng(I) bromua (1,071 g, 7,46 mmol), ((S)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)methyl 4-methylbenzensulfonat (1,7 g, 3,73 mmol) và tetrahydrofuran (10 ml) ở nhiệt độ -78°C dưới khí nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 20 min trước khi tăng dần nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 hr. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống nhiệt độ

0°C và dung dịch nước NH₄Cl bão hòa được bổ sung vào để làm ngừng phản ứng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế trên cột silicagel (40 g) bằng cách sử dụng gradien EtOAc/Hex (0-100% EtOAc với 20 CV) để thu được (5R,7S)-7-((S)-6-(5-metoxypentyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (1,3 g, 3,50 mmol). HPLC thời gian lưu = 1,09 min (điều kiện A); LC/MS M⁺ = 372,5.

Hỗn hợp gồm (5R,7S)-7-((S)-6-(5-metoxypentyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (680 mg, 1,830 mmol) trong dioxan (20 ml) được bổ sung dung dịch NaOH 1N (10 ml). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 95°C. Sau khi khuấy hai ngày, hỗn hợp phản ứng này được để nguội, pha loãng bằng etyl axetat, và rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô để thu được 450 mg hợp chất ví dụ 672 dưới dạng chất rắn màu trắng. HPLC thời gian lưu = 7,1 min (điều kiện L); LC/MS M⁺ = 346.

Phương pháp thay thế điều chế hợp chất ví dụ 677

Hỗn hợp gồm ((R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat (440 mg, 0,966 mmol) và đồng(I) bromua (277 mg, 1,932 mmol) trong THF (10 ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung (3-metoxybenzyl)magie clorua (35 ml, 8,75 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C và được nâng từ từ lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm.

Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C, 1 ml nước được bổ sung vào và hỗn hợp này được trộn với EtOAc (80 ml) và nước (20 ml). Pha hữu cơ được tách ra và được rửa bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa (3x30 ml) và nước muối (20 ml). Dung dịch hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và cô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng ISCO (cột silicagel 40g, gradien rửa giải từ 0 đến 100% EtOAc/hexan với 13CV. Các phân đoạn chứa sản phẩm được tách ra. Thu được (5R,7S)-7-((R)-6-(3-metoxyphenetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-

yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (370 mg, 0,912 mmol). HPLC thời gian lưu = 1,14 min (điều kiện A); LC/MS $M^{+1} = 406$.

Hỗn hợp gồm (5R,7S)-7-((R)-6-(3-metoxyphenetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (370 mg, 0,912 mmol) trong dioxan (20 ml) được bổ sung dung dịch NaOH 1N. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 95°C qua đêm, được để nguội, pha loãng bằng ethyl axetat, và sau đó, được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Chất rắn thu được được nghiền trong MeCN và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được lọc và chất rắn thu được được làm khô trong chân không để thu được 255 mg hợp chất ví dụ 677. HPLC thời gian lưu = 7,73 min (điều kiện L); LC/MS $M^{+1} = 380$.

Phương pháp thay thế 1 điều chế hợp chất ví dụ 679

Dung dịch THF chứa alylmagie bromua 1,0M (8,78 ml, 8,78 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp đã khuấy chứa đồng(I) bromua (126 mg, 0,878 mmol), ((R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat (200 mg, 0,439 mmol) và tetrahydrofuran khan (5 ml) ở nhiệt độ -78°C dưới khí nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 20 min trước khi nhiệt độ được nâng lên đến nhiệt độ trong phòng trong 20 min. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 hr. Dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (5 ml) được bổ sung vào một cách từ từ để làm ngừng phản ứng. Hexan (7 ml) và nước (1 ml) được bổ sung vào. Lớp nước được tách ra và chiết bằng ethyl axetat (2 x 3 ml). Các dung dịch hữu cơ gộp lại được làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng ISCO (cột silicagel 4g, gradien rửa giải từ 0 đến 100% ethyl axetat trong hexan) thu được (5R,7S)-7-((R)-6-(but-3-en-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (90 mg, 0,277 mmol). HPLC thời gian lưu = 1,14 min (điều kiện A); LC/MS $M^{+1} = 326$.

Dung dịch trong chứa (5R,7S)-7-((R)-6-(but-3-en-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (560 mg, 1,721 mmol) trong THF (30 ml) lần lượt được bổ sung NMO 50% (403 mg, 3,44 mmol)

và osmi tetroxit trong t-BuOH (0,647 ml, 0,052 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Natri periodat (1472 mg, 6,88 mmol) trong H₂O (15 ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng dưới khí nitơ trong 30 min. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 2 ml). Các phần chiết etyl axetat gộp lại được làm khô (Na₂SO₄) và cô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng ISCO (cột silicagel 40g, gradient rửa giải từ 20 đến 100% etyl axetat trong hexan) thu được 3-((S)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)propanal (440 mg, 1,344 mmol). NMR là phù hợp với sản phẩm mong muốn. HPLC thời gian lưu = 0,91 min (điều kiện A); LC/MS M⁺ = 328.

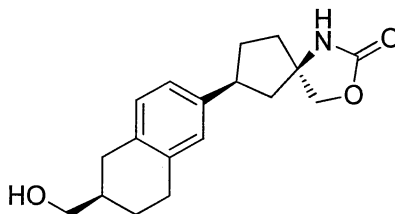
Dung dịch đã khuấy chứa 3-((S)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)propanal (700 mg, 2,138 mmol), etoxytrimetylsilan (1,670 ml, 10,69 mmol), và trietylsilan (1,707 ml, 10,69 mmol) trong nitrometan (5 ml) được bổ sung sắt (III) clorua (34,7 mg, 0,214 mmol) ở nhiệt độ 0°C dưới khí nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 15 min và ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa. Lốp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế trên cột silicagel (40 g) bằng cách sử dụng gradient EtOAc/Hex (0-100% EtOAc với 12 CV). Thu được (5R,7S)-7-((S)-6-(3-etoxypropyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (660 mg, 1,846 mmol). HPLC thời gian lưu = 1,06 min (điều kiện A); LC/MS M⁺ = 356.

Hỗn hợp gồm (5R,7S)-7-((S)-6-(3-etoxypropyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (250 mg, 0,699 mmol) trong dioxan (10 ml) được bổ sung dung dịch NaOH 1N. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 48 giờ. Hỗn hợp này được để nguội, được pha loãng bằng etyl axetat, và rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa. Lốp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô. Nguyên liệu được tinh chế theo mẻ bằng cách HPLC. Các điều kiện HPLC: cột Phenomenex Luna 5 micron C18 (30 x 100 mm); MeCN (0,1% TFA)/nước (0,1% TFA); 25%-100% gradient trong 15

phút; 30 ml/min. Các phân đoạn có khối lượng đúng được tách ra, được rót vào dung dịch NaOH 1N, được chiết bằng EtOAc (2 lần), và sau đó, các lớp EtOAc gộp lại được rửa bằng dung dịch NaOH 1 N một lần nữa. Dung dịch này được làm khô và cô trong chân không để thu được ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(3-etoxypropyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol (186 mg, 0,554 mmol. HPLC thời gian lưu = 7,08 min (điều kiện L); LC/MS $M^{+1} = 332$).

Phương pháp thay thế 2 điều chế hợp chất ví dụ 679

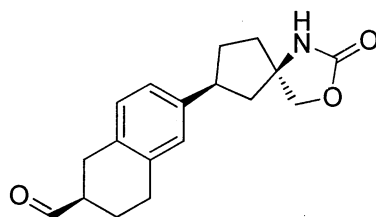
Điều chế (5R,7S)-7-((R)-6-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on



Dung dịch chứa (R)-metyl 6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-carboxylat (40,9 g, 124 mmol) trong THF (250 ml) được bổ sung huyền phù nhẹ chứa canxi clorua (11,1 g, 100 mmol) trong EtOH (250 ml) và dung dịch thu được được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. Natri bohryua (7,7 g, 199 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2,0 h. Lúc này, hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 36,5 h. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C và được làm ngừng bằng dung dịch đệm phosphat (1,5M $\text{KH}_2\text{PO}_4 + \text{H}_3\text{PO}_4$ đến độ pH=3, 500 ml, ban đầu bổ sung chậm, thoát khí). Hỗn hợp dạng nước được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3,0 h và sau đó, được trộn với CH_2Cl_2 (700 ml) trong phễu tách. Độ pH của lớp nước được điều chỉnh đến 3 bằng cách bổ sung dung dịch HCl 6M và hỗn hợp hai pha được lắc. Lớp hữu cơ được gom lại và pha nước được chiết bằng CH_2Cl_2 (2x250 ml). Các lớp hữu cơ gộp lại được làm khô (Na_2SO_4) và được cô. Chất rắn thu được được nghiền bằng Et_2O và huyền phù được lọc qua phễu bằng gốm. Chất rắn được rửa bằng Et_2O , làm khô bằng cách hút, gom lại và làm khô trong chân không để thu được (5R,7S)-7-((R)-6-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-

2-on (37,3 g) dưới dạng chất rắn màu trắng. HPLC phân tích (phương pháp Gemini): RT = 4,81 min, %diện tích: 100; LC/MS $M^{+1} = 302$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,04 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,96 (m, 2H), 5,12 (s, 1H), 4,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,86 (m, 3H), 2,51 (dd, $J = 16,3, 10,7$ Hz, 1H), 2,33 (dd, $J = 13,3, 7,3$ Hz, 1H), 2,15 (m, 2H), 2,00 (m, 4H) 1,84 (m, 1H), 1,52 – 1,36 (m, 2H).

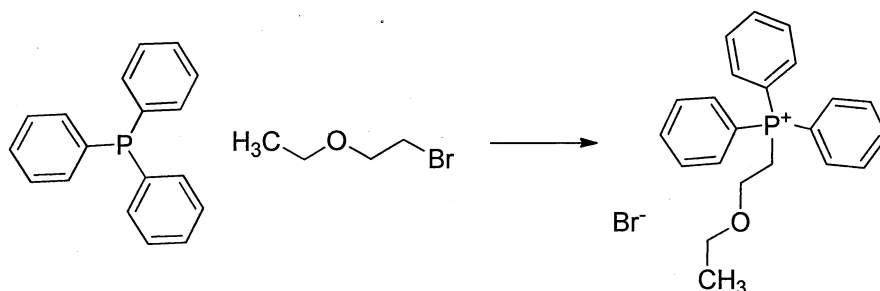
Điều chế (*R*)-6-((5*R*,7*S*)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-carbaldehyt



Dung dịch oxalyl clorua/ CH_2Cl_2 2*M* (25,0 ml, 50,0 mmol) được pha loãng bằng CH_2Cl_2 (100 ml) và được làm lạnh xuống nhiệt độ -78°C đồng thời khuấy. DMSO (7,1 ml, 100 mmol) được bổ sung một cách từ từ vào dung dịch thu được và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 30 min. Sau đó, dung dịch đục chứa (5*R*,7*S*)-7-((*R*)-6-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (10,0 g, 33,3 mmol) trong CH_2Cl_2 (50 ml) và DMSO (8,0 ml) được bổ sung vào trong khoảng thời gian 25 min. Sau khi việc bổ sung hoàn thành, tiếp tục khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 30 min và sau đó, triethylamin (14,0 ml, 100 mmol) được bổ sung vào theo từng giọt trong khoảng thời gian 15 min. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1,5 h ở nhiệt độ -78°C và trong 30 min đồng thời làm ấm đến nhiệt độ 0°C . Phản ứng này được làm ngừng ở nhiệt độ 0°C bằng dung dịch KH_2PO_4 1*M* (150 ml). Hỗn hợp hai pha này được lắc trong phễu tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (150 ml) và dung dịch NaCl bão hòa (150 ml), được làm khô (Na_2SO_4) và cô. Tiếp theo làm khô trong chân không thu được (*R*)-6-((5*R*,7*S*)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-carbaldehyt (10,6 g, 31,5 mmol) dưới dạng chất rắn không màu. HPLC phân tích (phương pháp Gemini): RT = 5,77 min, %diện tích: 89; LC/MS $M^{+1} = 300$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9,81 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,12 (d,

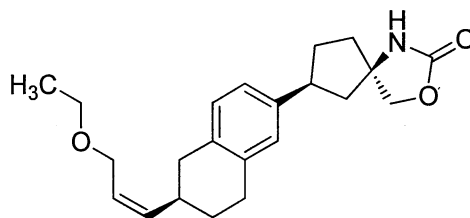
$J = 7,9$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 7,9$, 1,6 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,29 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,11 – 2,79 (m, 5H), 2,73 (m, 1H), 2,33 (dd, $J = 13,4$, 7,4 Hz, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 2,02 – 1,91 (m, 2H), 1,89 – 1,76 (m, 2H).

Điều chế (2-etoxyetyl)triphenylphosphoni bromua



Bình đáy tròn 3 cổ được trang bị bộ phận khuấy cơ học được nạp triphenylphosphin (41,7 g, 159 mmol) và toluen (550 ml). Dung dịch này được bổ sung 1-bromo-2-etoxyetan (22,11 ml, 176 mmol) dưới khí N_2 ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ $95^\circ C$ trong 18 giờ. Chất rắn được tạo ra trong quá trình phản ứng. Sau 18 giờ, hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 30 phút. Huyền phù đặc được lọc, rửa bằng toluen (2x100 ml) và làm khô trong chân không cao để thu được (2-etoxyetyl)triphenylphosphoni bromua (60,1 g, 145 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. LC/MS $M^{+1} = 336$.

Điều chế (5*R*,7*S*)-7-((*R*)-6-((*Z*)-3-etoxyprop-1-en-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on

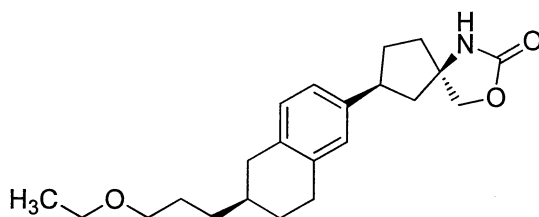


Dung dịch kali *tert*-butoxit 1*M* (48,6 ml, 48,6 mmol) được bổ sung trong khoảng thời gian 20 min vào huyền phù chứa (2-etoxyetyl)triphenylphosphoni bromua (20,8 g, 50,1 mmol) trong THF (205 ml) ở nhiệt độ $-78^\circ C$ và dưới khí Ar. Sau khi việc bổ sung hoàn thành, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ $-78^\circ C$ trong

30 min và sau đó, dung dịch chứa (*R*)-6-((*5R,7S*)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-carbaldehyt (10,6 g, 31,5 mmol) trong CH₂Cl₂ (69 ml) được bổ sung vào theo từng giọt trong khoảng thời gian 40 min. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 17,5 h đồng thời làm ấm từ từ lên đến nhiệt độ 19°C. Sau khi làm lạnh hỗn hợp phản ứng này xuống nhiệt độ 0°C, dung dịch KH₂PO₄ 1M (100 ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp dạng nước thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 min và sau đó, được chiết bằng EtOAc (300 ml). Phần chiết hữu cơ được rửa bằng nước (100 ml) và dung dịch NaCl bão hòa (100 ml), được làm khô (Na₂SO₄) và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký (SiO₂ 750 g cột gold RediSep, 0 đến 40% axeton/hexan) để thu được (*5R,7S*)-7-((*R*)-6-((*Z*)-3-etoxyprop-1-en-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (8,93 g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

HPLC phân tích (phương pháp Gemini): RT = 8,65 min, %diện tích: 97; LC/MS $M^{+1} = 356$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7,04 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,97 (m, 2H), 5,59 (m, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,09 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,52 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,85 (dd, *J* = 8,3, 4,5 Hz, 2H), 2,83-2,71 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,34 (dd, *J* = 13,4, 7,4 Hz, 1H), 2,21-2,08 (m, 2H), 2,05-1,77 (m, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Điều chế (*5R,7S*)-7-((*S*)-6-(3-etoxypropyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on

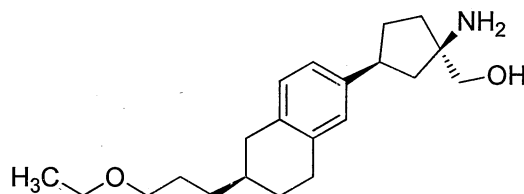


Dung dịch đã khuấy chứa (*5R,7S*)-7-((*R*)-6-((*Z*)-3-etoxyprop-1-en-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (10,8 g, 28,9 mmol) trong THF (275 ml) được bổ sung platin(IV) oxit (0,408 g, 1,797 mmol). Huyền phù thu được được khuấy dưới khí hydro (1 atm, bầu khí) trong 10,0 h. Huyền phù này được lọc qua xelit và bã lọc được rửa bằng CH₂Cl₂ (200 ml) và MeOH (80 ml). Phần dịch lọc và phần dịch rửa được gộp lại và làm bay hơi để thu

được (5*R*,7*S*)-7-((*S*)-6-(3-etoxypropyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on thô (10,6 g) dưới dạng chất rắn màu hơi nâu. HPLC phân tích (phương pháp Gemini): RT = 9,29 min, %diện tích: 92.

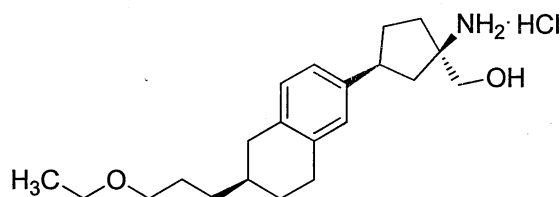
Nguyên liệu thô nêu trên được lọc qua lớp đệm SiO₂ ngấn (230-400 mesh) rửa giải bằng 4/1 đến 7/3 CH₂Cl₂/EtOAc để thu được 10,0 g nguyên liệu chứa sản phẩm phụ hydro phân và tạp chất epime không tách được bằng các điều kiện HPLC nêu trên. Tạp chất này được tinh chế bằng SFC để thu được (5*R*,7*S*)-7-((*S*)-6-(3-etoxypropyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (7,3 g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. HPLC phân tích (phương pháp Gemini): RT = 9,39 min, %diện tích: 99; LC/MS M⁺ = 358.

Điều chế ((1*R*,3*S*)-1-amino-3-((*S*)-6-(3-etoxypropyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol



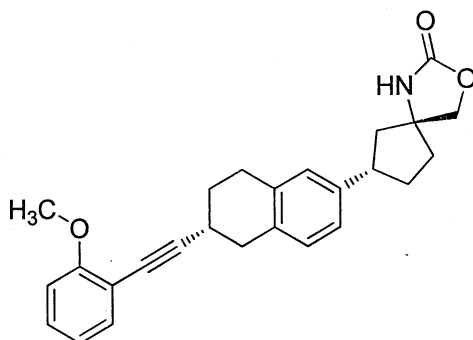
Dung dịch đã khuấy chứa (5*R*,7*S*)-7-((*S*)-6-(3-etoxypropyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (20,5 g, 56,8 mmol) trong 2-metyltetrahydrofuran (60,0 ml) và EtOH (120 ml) được bổ sung dung dịch chứa lithi hydroxit (6,2 g, 254 mmol) trong nước (60,0 ml). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C và được khuấy ở nhiệt độ này trong 16,0 h. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và lọc qua phễu bằng gốm. Chất rắn màu trắng còn lại trong phễu bằng gốm được nghiền và được rửa bằng CH₂Cl₂ (200 ml), rồi bằng nước (150 ml) và cuối cùng bằng CH₂Cl₂ bổ sung (200 ml). Phần dịch lọc và phần dịch rửa được gộp lại và được chuyển sang phễu tách. Hỗn hợp hai pha được lắc và các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được gom lại, làm khô (Na₂SO₄) và cô để thu được ((1*R*,3*S*)-1-amino-3-((*S*)-6-(3-etoxypropyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol (18,8 g) dưới dạng bột màu hơi nâu: HPLC (phương pháp Gemini): RT = 4,74 min, %diện tích: 99; LC/MS M⁺ = 332.

Điều chế ((1*R*,3*S*)-1-amino-3-((*S*)-6-(3-etoxypropyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol, hydroclorua



Dung dịch đã khuấy chứa ((1*R*,3*S*)-1-amino-3-((*S*)-6-(3-etoxypropyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol (17,0 g, 50,8 mmol) trong EtOH (115 ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung dung dịch HCl/EtOH 1,25*M* (50,0 ml, 62,4 mmol). Dung dịch thu được được khuấy trong 2,4 h và trở thành huyền phù. Chất rắn tạo được được gom lại bằng cách lọc, được rửa bằng dietyl ete, sau đó, được hòa tan trong MeOH và lọc qua phễu bằng gốm. Dung dịch metanol được làm bay hơi và được làm khô trong chân không để thu được 13,9 g chất rắn màu trắng. Dung dịch lọc được và phần dịch rửa ete được gộp lại và làm bay hơi trong chân không cho đến khi quan sát thấy kết tủa. Chất rắn tạo được được tách ra như được mô tả trên đây để thu được thêm 2,33 g chất rắn màu trắng. Các chất rắn nêu trên được gộp lại để thu được ((1*R*,3*S*)-1-amino-3-((*S*)-6-(3-etoxypropyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol, hydroclorua (16,2 g) dưới dạng chất rắn màu trắng: HPLC (phương pháp Gemini): RT = 4,77 min, %diện tích: 99; LC/MS $M^{+1} = 332$; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,00 (m, 3H), 3,66 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,60 (t, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,52 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,49 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,11 (m, 1H), 2,90-2,71 (m, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 2,02-1,86 (m, 4H), 1,77-1,64 (m, 4H), 1,50-1,33 (m, 3H), 1,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Phương pháp thay thế-1 điều chế hợp chất ví dụ 681



(Alt-1-681A)

Hỗn hợp gồm bis(di-tert-butyl(4-dimethylaminophenyl)phosphin) diclopaladi(II) (23,97 mg, 0,034 mmol), xesi cacbonat (331 mg, 1,016 mmol), và (5R,7S)-7-((R)-6-etynyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (100 mg, 0,339 mmol) trong axetonitril (10 ml) được bổ sung 1-iodo-2-metoxybenzen (0,132 ml, 1,016 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được phun bằng khí nitơ trong 5 phút sau đó, được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế trên cột silicagel (24 g) bằng cách sử dụng gradien EtOAc/hexan (0-100% EtOAc với 20 CV). Các phân đoạn 14-15 tách được được cô và được làm khô trong chân không để thu được (5R,7S)-7-((R)-6-((2-metoxyphenyl)etynyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (70 mg, 0,174 mmol). HPLC thời gian lưu = 1,07 min (điều kiện A); LC/MS $M^{+1} = 402$.

Hỗn hợp gồm (5R,7S)-7-((R)-6-((2-metoxyphenyl)etynyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (65 mg, 0,162 mmol) trong MeOH (5 ml) được bổ sung chất xúc tác Pearlman (5 mg, 0,036 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được hydro hóa dưới bầu khí H_2 trong 1 giờ. Hỗn hợp này được lọc để loại bỏ chất xúc tác. Tiếp theo, dung dịch NaOH 1 N (5 ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 95°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng H_2O . Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô. Tinh chế bằng HPLC. Các điều kiện HPLC: cột Phenomenex Luna 5 micron C18 (30 x 100 mm); MeCN (0,1% TFA)/nước (0,1% TFA); 20%-100% gradien trong 15 phút; 30 ml/min. Các phân đoạn có khối lượng đúng được gộp lại, sau đó, được rửa bằng dung dịch NaOH 1N và được

chiết bằng EtOAc. Lóp EtOAc được rửa thêm hai lần nữa và sau đó, được chiết trở lại lớp nước một lần. Lóp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , lọc, cô, và sấy thăng hoa từ MeCN/nước để thu được ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(2-metoxyphe-nyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol (55 mg, 0,138 mmol). HPLC thời gian lưu = 8,26 min (điều kiện L); LC/MS $M^{+1} = 380$.

Phương pháp thay thế-2 điều chế hợp chất ví dụ 681

Hỗn hợp gồm ((R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat (1 g, 2,195 mmol) và kali cacbonat (0,910 g, 6,59 mmol) trong DMF (10) được bổ sung 1-phenyl-1H-tetrazol-5-thiol (0,782 g, 4,39 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa. Lóp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô. Nguyên liệu thô được tinh chế trên cột silicagel (40 g) bằng cách sử dụng gradien EtOAc/Hex (0-100% EtOAc với 13 CV) để thu được (5R,7S)-7-((R)-6-(((1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)thio)metyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (0,94 g, 2,036 mmol). HPLC thời gian lưu = 1,02 min (điều kiện A); LC/MS $M^{+1} = 462$.

Hydro peroxit (8,32 ml, 81 mmol) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung amoni molybdat tetrahydrat (0,503 g, 0,407 mmol). Dung dịch thu được được bổ sung vào hỗn hợp gồm (5R,7S)-7-((R)-6-(((1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)thio)metyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (0,94 g, 2,036 mmol) trong THF (15 ml) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa. Lóp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô để thu được (5R,7S)-7-((R)-6-(((1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)sulfonyl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (1 g, 2,026 mmol). HPLC thời gian lưu = 0,96 min (điều kiện A); LC/MS $M^{+1} = 494$.

Hỗn hợp gồm 2-metoxibenzaldehyt (497 mg, 3,65 mmol) và (5R,7S)-7-((R)-6-(((1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)sulfonyl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (600 mg, 1,216 mmol) trong THF được bổ

sung KHMDS (4,86 ml, 4,86 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, phản ứng này được làm ngừng bằng MeOH. Hỗn hợp này được tinh chế bằng HPLC. Nguyên liệu thô được tinh chế trên cột silicagel (24 g) bằng cách sử dụng gradien EtOAc/Hex (0-100% EtOAc với 12 CV). Các phân đoạn 18-20 tách được được cô và được làm khô trong chân không để thu được (5R,7S)-7-((R)-6-((E)-2-metoxystyryl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (182 mg, 0,451 mmol). HPLC thời gian lưu = 1,13 min (điều kiện A); LC/MS $M^{+1} = 404$.

Hỗn hợp gồm (5R,7S)-7-((R)-6-((E)-2-metoxystyryl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (182 mg, 0,451 mmol) trong MeOH (10 ml) được bổ sung chất xúc tác Pearlman (5 mg, 0,036 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được hydro hóa dưới bầu khí H_2 trong 1 giờ. Hỗn hợp này được lọc để loại bỏ chất xúc tác, và dung dịch NaOH 1 N (5 ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 95°C qua đêm. Hỗn hợp này được để nguội, được pha loãng bằng ethyl axetat, và rửa bằng H_2O . Lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Nguyên liệu rắn được nghiền trong MeCN và được khuấy qua đêm. Các chất rắn được gom lại bằng cách lọc và được làm khô để thu được ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(2-metoxyphenetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol (90 mg, 0,235 mmol). HPLC thời gian lưu = 7,93 min (điều kiện L); LC/MS $M^{+1} = 380$.

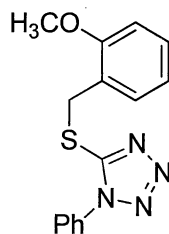
Phương pháp thay thế-3 điều chế hợp chất ví dụ 681

Dung dịch chứa ((R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat (700 mg, 1,537 mmol) và phức hợp đồng(I) bromua-dimetyl sulfua (948 mg, 4,61 mmol) trong Et_2O (50 ml) được bổ sung (2-metoxybenzyl)magie clorua (58 ml, 14,50 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 h. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch NH_3Cl bão hòa và nước, và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được gom lại, làm khô bằng Na_2SO_4 , cô để thu được 580 mg sản phẩm mong muốn, $M+H=406$. Nguyên liệu này được hòa tan trong dioxan (10 ml) và dung dịch NaOH 1N được bổ sung vào (10 ml). Hỗn hợp

này được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Hỗn hợp này được để nguội, pha loãng bằng nước, và chiết bằng EtOAc (2X). Lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, sau đó, được làm khô bằng MgSO_4 , và cô trên máy cô quay. Nguyên liệu rắn được nghiền trong MeCN (10 ml) và sau đó, được khuấy trong vài giờ. Nguyên liệu rắn được gom lại bằng cách lọc và được làm khô trong chân không để thu được ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(2-metoxyphe-nyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)xyclopentyl)metanol (350 mg, 0,876 mmol). MS ($m+1$) = 380; HPLC RT của pic = 9,06 min (điều kiện L) Độ tinh khiết = 97%.

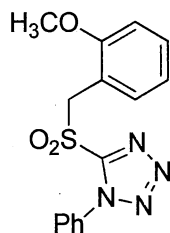
Phương pháp thay thế-4 điều chế hợp chất ví dụ 681

Điều chế 5-((2-metoxybenzyl)thio)-1-phenyl-1H-tetrazol



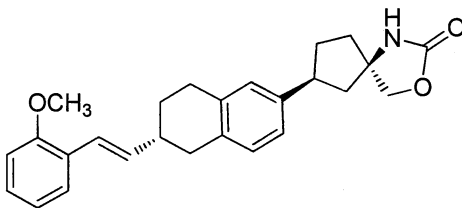
Natri cacbonat (135 g, 1277 mmol) được bổ sung theo từng phần vào dung dịch chứa 1-(clometyl)-2-metoxybenzen (200 g, 639 mmol) và 1-phenyl-1H-tetrazol-5-thiol (125 g, 702 mmol) trong DMF khan (639 ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới môi trường khí nitơ trong 2 ngày trước khi pha loãng bằng nước (1000 ml) và chiết bằng etyl axetat (3x300 ml). Sau đó, các phần hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước (500 ml), nước muối (500 ml) và sau đó, được làm khô (MgSO_4). Dung môi được làm bay hơi trong chân không và nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng etyl axetat hexan làm dung môi rửa giải để thu được 5-((2-metoxybenzyl)thio)-1-phenyl-1H-tetrazol (167g, 88%) dưới dạng chất rắn màu trắng. HPLC thời gian lưu (Sunfire C18 5 μm 4,6 x 50 (gradient 4 min) Dung môi A = 10% MeOH-90% H_2O -0,2% H_3PO_4 ; dung môi B = 90% MeOH-10% H_2O -0,2% H_3PO_4) = 3,34 min. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,73-7,48 (m, 5H), 7,37 (dd, $J=7,5$, 1,8 Hz, 1H), 7,29 (td, $J=7,8$, 1,8 Hz, 1H), 6,99 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 6,88 (td, $J=7,5$, 0,9 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,76 (s, 3H).

5-((2-metoxybenzyl)sulfonyl)-1-phenyl-1H-tetrazol



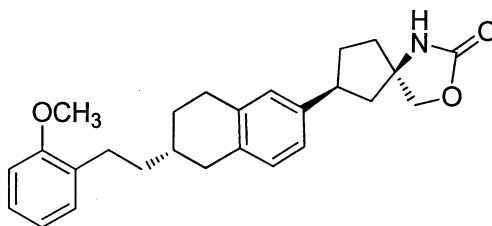
Bình đáy tròn 3 cổ dung tích 500 ml được bổ sung hydro peroxit (0,274 l, 2681 mmol). Các chất trong bình được làm lạnh xuống nhiệt độ 0-5°C. Amoni molybdat tetrahydrat (66,3 g, 53,6 mmol) được bổ sung theo từng phần trong 10 phút đồng thời duy trì nhiệt độ dưới 5°C. Bình đáy tròn 3 cổ khác dung tích 5l có bộ phận khuấy cơ học được bổ sung 5-((2-metoxybenzyl)thio)-1-phenyl-1H-tetrazol (80 g, 268 mmol) trong axetonitril (2l). Dung dịch peroxit được bổ sung vào một cách từ từ đồng thời duy trì nhiệt độ dưới 30°C trong khi bổ sung. Huyền phù màu vàng được tạo ra. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 h. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh bằng bể nước đá đến 5°C và được pha loãng bằng nước (2,7 L) và được khuấy trong 1 h. Huyền phù này được lọc và được rửa bằng nước và làm khô bằng cách hút chân không để thu được hỗn hợp gồm sulfon và sulfoxit (~ 80g), hỗn hợp này được đưa lại vào các điều kiện oxy hóa được mô tả trên đây để thu được sản phẩm thô (~80 g), sau đó, sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng etyl axetat hexan làm dung môi rửa giải để thu được 5-((2-metoxybenzyl)sulfonyl)-1-phenyl-1H-tetrazol (71 g, 215 mmol) dưới dạng chất rắn kết tinh màu trắng. HPLC thời gian lưu (BEH C18 2,1x50 mm 1,7 μ m, gradien 2 min, dung môi tên A: 100%H₂O w/0,05%TFA; dung môi tên B: 100% ACN w/0,05%TFA) 0,91 min. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,62-7,54 (m, 1H), 7,54-7,45 (m, 2H), 7,41 (ddd, J =8,3, 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,37-7,30 (m, 3H), 6,96 (td, J =7,5, 1,0 Hz, 1H), 6,91 (d, J =8,4 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,74 (s, 3H).

(5R,7S)-7-((R)-6-((E)-2-metoxystyryl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on



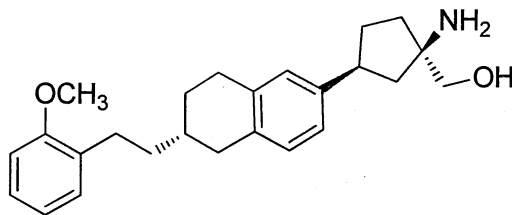
LiHMDS (46,8 ml, 70,1 mmol) được bổ sung theo từng giọt vào dung dịch chứa 5-((2-metoxystyryl)sulfonyl)-1-phenyl-1H-tetrazol (23,17 g, 70,1 mmol) trong THF khan (84 ml) và DMF (55,9 ml) ở nhiệt độ -78°C dưới môi trường khí nitơ. Việc bổ sung mất ~5 min và nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng không tăng trên -60°C . Dung dịch thu được có màu cam. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 30 min trước khi bổ sung từng giọt (R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-carbaldehyt (10 g, 33,4 mmol) trong DMF khan (39,9 ml) [có 14 ml + 6 ml rửa]. Nhiệt độ không tăng trên -70°C trong khi bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. HPLC cho thấy có sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống nhiệt độ -78°C trước khi phản ứng được làm ngừng bằng nước (20 ml). Hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước và etyl axetat, và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2x). Sau đó, các phần hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước, nước muối, và được làm khô (MgSO_4). Sau đó, lớp hữu cơ đã được làm bay hơi được tinh chế bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng etyl axetat:hexan làm dung môi rửa giải để thu được (5R,7S)-7-((R)-6-((E)-2-metoxystyryl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (12,1g, 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng. HPLC thời gian lưu (BEH C18 2,1x50 mm 1,7 μm , gradien 2 min, dung môi tên A: 100% H_2O w/0,05%TFA; dung môi tên B: 100% ACN w/0,05%TFA): 1,27 và 1,28 min, dưới dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân có liên kết đôi theo tỷ lệ 1:2. ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,48 (dd, $J=7,7$, 1,5 Hz, 1H), 7,33-7,18 (m, 5H), 7,13-7,02 (m, 2H), 7,01-6,87 (m, 6H), 6,83 (d, $J=16,1$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J=11,7$ Hz, 1H), 6,29 (dd, $J=16,1$, 6,8 Hz, 1H), 5,69 (dd, $J=11,7$, 9,9 Hz, 1H), 5,15 (br. s., 1H), 4,40-4,25 (m, 3H), 3,87 (d, $J=4,0$ Hz, 5H), 3,13-2,78 (m, 7H), 2,76-2,58 (m, 3H), 2,41-2,27 (m, 2H), 2,22-2,05 (m, 4H), 2,04-1,91 (m, 4H), 1,89-1,75 (m, 2H), 1,74-1,60 (m, 2H), 1,57 (s, 4H).

(5R,7S)-7-((S)-6-(2-metoxyphenetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on



(5R,7S)-7-((R)-6-((E)-2-metoxystyryl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (24 g, 59,5 mmol) được hòa tan trong diclometan (297 ml) và MeOH (297 ml). Khí nitơ được sục vào dung dịch trong khoảng 10 phút. Tiếp theo, Pd/C (6,33 g, 5,95 mmol) được bổ sung vào theo một phần. Bầu khí hydro được đưa lên trên bình phản ứng trước khi bình được hút chân không trong ~2 phút. Sau đó, khí hydro được đưa vào và quá trình này được lặp lại thêm 2 lần nữa. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, HPLC cho thấy sự chuyển hóa thành sản phẩm mong muốn nhưng vẫn còn đáng kể nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit, rửa bằng MeOH:DCM tỷ lệ 1:1 và phần dịch lọc được làm bay hơi trong chân không. Cặn được thiết lập như đã được mô tả trên đây và lại được hydro hóa qua đêm. HPLC vẫn cho thấy còn nguyên liệu ban đầu. Lần hydro hóa thứ ba thu được sự chuyển hóa hoàn toàn thành sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua Xelit và được làm bay hơi. SFC được thực hiện để loại bỏ chất đồng phân phụ không mong muốn và thu được (5R,7S)-7-((S)-6-(2-metoxyphenetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (24,67 g, 60,8 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. HPLC thời gian lưu (Sunfire C18 5 μ m 4,6 x 50 (gradient 4 min) Dung môi A = 10% MeOH-90% H₂O-0,2% H₃PO₄; dung môi B = 90% MeOH-10% H₂O-0,2% H₃PO₄) = 4,15 min.

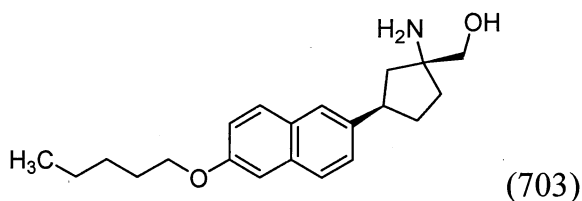
((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(2-metoxyphenetyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)cyclopentyl)methanol



LiOH (21,91 g, 915 mmol) được bổ sung theo một phần vào dung dịch chứa (5R,7S)-7-((S)-6-(2-methoxyphenethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (53 g, 131 mmol) trong dioxan (523 ml) và H₂O (131 ml). Hỗn hợp phản ứng này được hồi lưu dưới môi trường khí nitơ trong 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng trước khi pha loãng bằng nước (300 ml) và chiết bằng etyl axetat (3x300 ml). Sau đó, các phần hữu cơ gộp lại được làm khô (MgSO₄) và làm bay hơi trong chân không. Cặn được kết tinh lại từ IPA để thu được chất rắn màu trắng (27g). Phần nguyên liệu còn lại tạo ra chelat với chất làm khô. Nguyên liệu này được xử lý bằng ethanol nóng và huyền phù đặc thu được được lọc để loại bỏ chất làm khô. Phần dịch lọc được làm bay hơi trong chân không và được thấm trong etyl axetat (300 ml) trước khi rửa bằng dung dịch natri hydroxit 1N (200 ml). Lớp hữu cơ được làm khô (Na₂SO₄) và làm bay hơi để thu được cặn, cặn này được kết tinh lại từ IPA để thu được chất rắn màu trắng (13g). Phần nguyên liệu còn lại (phần dịch lọc từ hai thao tác trên) được tinh chế bằng SFC để thu được 10 g chất rắn màu trắng. HPLC thời gian lưu (Sunfire C18 5 μ m 4,6 x 50 (gradient 4 min) Dung môi A = 10% MeOH-90% H₂O-0,2% H₃PO₄; dung môi B = 90% MeOH-10% H₂O-0,2% H₃PO₄) = 3,21 min.

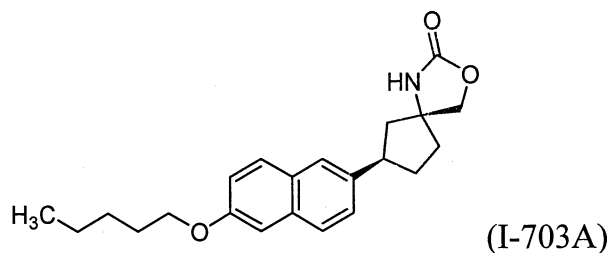
Hợp chất so sánh 703

(1R,3R)-1-Amino-3-(6-(pentyloxy)naphthalen-2-yl)xyclopentyl)metanol



Hợp chất so sánh 703 được bộc lộ trong WO 2008/079382, ví dụ Q.1.

Hợp chất trung gian 703A: (5R,7R)-7-(6-(Pentyloxy)naphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4] nonan-2-on



Hỗn hợp gồm 1-pentanol (6,13 ml, 56,4 mmol), axit p-toluensulfonic monohydrat (4,60 mg, 0,024 mmol), và trimetoxymetan (0,353 ml, 3,22 mmol) được khuấy ở nhiệt độ 100 °C trong 3 hr kết hợp thổi khí chậm bằng luồng không khí bên trên hỗn hợp để loại bỏ metanol và một số pentanol. Chất lỏng dư thu được được trộn với (5R,7R)-7-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (hợp chất trung gian 7, 230 mg, 0,806 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ 100 °C dưới khí nitơ trong 2,5 hr. Dung dịch này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng trước khi paladi trên cacbon (172 mg, 0,081 mmol) được bổ sung vào, tiếp theo bổ sung etyl axetat (4 ml). Hỗn hợp này được khuấy dưới áp suất bầu khí hydro ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Các hỗn hợp thu được được lọc qua màng lọc và phần dịch lọc được cô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (cột silicagel 24g, 0% đến 70% etyl axetat trong hexan) thu được 180 mg nguyên liệu mà cần phải tinh chế bổ sung. Việc tách bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn thu được phân đoạn chính mà được xác định bằng phân tích UV là (5R,7R)-7-(6-(pentyloxy)naphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (36 mg) dưới dạng chất rắn. Dụng cụ: Thar 350 Thar Analytical SFC-MS; các điều kiện: Điều kiện phân tích: Cột phân tích: AD-H (0,46 x 25 cm, 5 µm); áp suất BPR: 100 bar (10000 kPa); nhiệt độ: 45 °C; tốc độ dòng: 3,0 ml/min; pha động: CO₂/ MeOH (70/30); bước sóng detector: UV 200-400 nm. Điều kiện điều chế: Cột điều chế: AD-H (3 x 25cm, 5µm); áp suất BPR: 100 bar (10000 kPa); nhiệt độ: 35 °C; tốc độ dòng: 120 ml/min; pha động: CO₂/ MeOH (70/30); bước sóng detector: 220 nm; chương trình tách: Tiêm chồng nhau; tiêm: 2,5ml với thời gian chu kỳ 480 giây. (SFC phân tích ret. time = 11,68 min, độ tinh khiết >99,5%) HPLC thời gian lưu = 1,11 min (điều kiện G); LC/MS M⁺ = 354. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ

7,68 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,21-7,04 (m, 2H), 6,48 (br. s., 1H), 4,50-4,28 (m, 2H), 4,07 (t, $J=6,6$ Hz, 2H), 3,49-3,31 (m, 1H), 2,46 (dd, $J=13,3$, 7,6 Hz, 1H), 2,39-2,24 (m, 1H), 2,24-2,12 (m, 1H), 2,12-2,00 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,90-1,76 (m, 3H), 1,58-1,30 (m, 4H), 0,96 (t, $J=7,0$ Hz, 3H).

Hợp chất so sánh 703

Dung dịch chứa (5R,7R)-7-(6-(pentyloxy)naphtalen-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-on (36 mg, 0,102 mmol) trong dioxan (2 ml) và nước (0,8 ml) được bổ sung LiOH (36,6 mg, 1,528 mmol). Dung dịch này được gia nhiệt đến nhiệt độ 90 °C và được khuấy trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được rót vào ethyl axetat và được rửa bằng nước. Sau đó, nguyên liệu thô được tinh chế trên HPLC pha đảo [cột: Luna Axia 30*100mm; thời gian gradient: 10 min; tốc độ dòng = 40 ml/min; dung môi A = 10% MeOH-90% nước-0,1% TFA; dung môi B = 90% MeOH-10% nước-0,1% TFA; khởi động % B = 20; kết thúc % B = 100]. Các phân đoạn chứa sản phẩm được gom lại và được làm khô trong chân không cao để thu được ((1R,3R)-1-amino-3-(6-(pentyloxy)naphtalen-2-yl)cyclopentyl)metanol, TFA (31 mg) dưới dạng chất rắn. HPLC thời gian lưu = 0,90 min (điều kiện G); LC/MS $M^{+1} = 328$. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,75-7,66 (m, 2H), 7,66-7,59 (m, 1H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,17 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 4,07 (t, $J=6,5$ Hz, 2H), 3,74-3,60 (m, 2H), 3,59-3,41 (m, 1H), 2,39-2,22 (m, 3H), 2,04-1,80 (m, 5H), 1,55-1,34 (m, 4H), 1,01-0,89 (m, 3H).

Thử nghiệm sinh học

Các hợp chất có công thức (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), và (Va) hoặc các muối của chúng gắn với các đích sinh học của chúng (ví dụ, S1P1) sau khi hoạt hóa sinh học thông qua sự phosphoryl hóa rượu để thu được hợp chất phosphat este có hoạt tính có công thức (Ib), (IIb), (IIIb), (IVb), và (Vb), hoặc các muối của chúng. Việc mô tả đặc điểm in vitro của hoạt tính sinh học của các hợp chất ví dụ được thực hiện trên các mẫu đã tổng hợp được của các hợp chất được phosphoryl hóa.

Thử nghiệm gắn kết S1P₁:

Các màng được tạo ra từ các tế bào CHO biểu hiện S1P₁ của người. Các hạt tế bào (1×10^9 tế bào/hạt) được tạo huyền phù trong dung dịch đệm chứa HEPES (axit 4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazinetsulfonic) 20 mM, độ pH 7,5, NaCl 50 mM, EDTA (axit etylendiamintetraaxetic) 2 mM và hỗn hợp chất ức chế proteaza (Roche), và được phá vỡ trên đá bằng cách sử dụng thiết bị đồng nhất hóa Polytron. Dịch treo mô đồng thể được ly tâm ở tốc độ 20.000 vòng/phút ($48.000g$ (480.000 m/s^2)) và dịch nổi được loại bỏ. Các hạt màng được tạo huyền phù lại trong dung dịch đệm chứa HEPES 50 mM, độ pH 7,5, NaCl 100 mM, MgCl₂ 1 mM, EDTA 2 mM và được bảo quản theo các phần phân ước ở nhiệt độ -80°C sau khi xác định nồng độ protein.

Các màng (2 µg/lỗ) và nồng độ cuối 0,03 nM của phối tử ³³P-S1P (1 mCi/ml, Perkin elmer hoặc American Radiolabeled Chemicals) được pha loãng trong dung dịch đệm thử nghiệm (HEPES 50 mM, pH7,4, MgCl₂ 5 mM, CaCl₂ 1 mM, BSA không chứa axit béo 0,5% (albumin huyết thanh bò), NaF 1 mM) được bổ sung vào các đĩa chứa hợp chất (đĩa đáy chữ v Falcon 384 (0,5 µl/lỗ theo mức độ pha loãng 3 lần, 11 điểm). Việc gắn kết được thực hiện trong 45 phút ở nhiệt độ trong phòng, được làm kết thúc bằng cách thu các màng lên trên đĩa lọc Millipore FB có 384 lỗ, và hoạt tính phóng xạ được đo bằng TOPCOUNT®. Dữ liệu về sự cạnh tranh của các hợp chất thử nghiệm trong một khoảng nồng độ được vẽ đồ thị dưới dạng tỷ lệ phần trăm ức chế sự gắn kết đặc hiệu với phối tử phóng xạ. IC₅₀ được xác định là nồng độ của phối tử cạnh tranh cần thiết để làm giảm mức độ gắn kết đặc hiệu xuống 50%. IC₅₀ của hợp chất ví dụ 689 xác định được là 1,7 nM.

Bảng A

Ví dụ số	IC ₅₀ gắn kết S1P ₁ (nM)
689	1,7
690	3,0

692	2,3
693	5,2
695	118,9
698	69,4
699	183,4
701	48,7
702	151,1

Thử nghiệm gắn kết thụ thể [^{35} S] GTP γ S: (S1P₁ GTP γ S / S1P₃ GTP γ S)

Các hợp chất được nạp vào đĩa đáy chữ v Falcon 384 (0,5 μ l/lỗ theo mức độ pha loãng 3 lần, 11 điểm). Các màng được tạo ra từ tế bào S1P₁/CHO hoặc tế bào EDG3-Ga15-bla HEK293T (EDG3 tương đương S1P₃) được bổ sung vào đĩa chứa hợp chất (40 μ l/lỗ, protein cuối 3 μ g/lỗ) bằng MULTIDROP®. [^{35} S]GTP (1250 Ci/mmol, Perkin Elmer) được pha loãng trong dung dịch đệm thử nghiệm: HEPES 20 mM, pH7,5, MgCl₂ 10 mM, NaCl 150 mM, EGTA(axit etylen glycol tetraaxetic) 1 mM, DTT (dithiotreitol) 1 mM, GDP 10 μ M, BSA không chứa axit béo 0,1%, và Saponin 10 μ g/ml đến 0,4 nM. 40 μ l dung dịch [^{35} S] GTP được bổ sung vào đĩa chứa hợp chất với nồng độ cuối là 0,2 nM. Phản ứng được giữ ở nhiệt độ trong phòng trong 45 min. Khi kết thúc quá trình ủ, tất cả hỗn hợp trong đĩa chứa hợp chất được chuyển sang đĩa lọc FB Millipore 384-lỗ bằng thiết bị điều khiển chất lỏng VELOCITY11® Vprep. Đĩa lọc được rửa bằng nước 4 lần bằng cách sử dụng máy rửa đĩa manifold Embla và được làm khô ở nhiệt độ 60 °C trong 45 min. Dịch nhấp nháy MicroScint 20 (30 μ l) được bổ sung vào mỗi lỗ để đếm trên Packard TOPCOUNT®. EC₅₀ được xác định là nồng độ chất chủ vận mà tương ứng với 50% Ymax (đáp ứng lớn nhất) thu được đối với mỗi hợp chất riêng rẽ được thử nghiệm. EC₅₀ của hợp chất ví dụ 689 xác định được là 5,7 nM trong thử nghiệm sử dụng các màng được tạo ra từ các tế bào S1P₁/CHO. EC₅₀ của hợp

chất ví dụ 689 xác định được là > 2000 nM trong thử nghiệm sử dụng các màng được tạo ra từ các tế bào EDG3-Ga15-bla HEK293T.

Trị số nhỏ hơn trị số EC_{50} của $GTP\gamma S$ $S1P_1$ cho thấy hoạt tính của hợp chất trong thử nghiệm gắn kết $GTP\gamma S$ $S1P_1$ là lớn hơn. Trị số lớn hơn trị số EC_{50} của $GTP\gamma S$ $S1P_3$ cho thấy hoạt tính trong thử nghiệm gắn kết $GTP\gamma S$ $S1P_3$ là nhỏ hơn. Hợp chất ví dụ 689, là phosphat este của hợp chất ví dụ 672, có hoạt tính làm chất chủ vận $S1P_1$ và có tính chọn lọc so với $S1P_3$. Hợp chất ví dụ 697, là phosphat este của hợp chất ví dụ 681, có hoạt tính làm chất chủ vận $S1P_1$ và có tính chọn lọc so với $S1P_3$. Do đó, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong việc điều trị, phòng, hoặc chữa trị các tình trạng bệnh khác nhau liên quan đến thụ thể $S1P_1$ đồng thời giảm hoặc làm giảm đến mức tối thiểu các tác dụng phụ do hoạt tính của $S1P_3$ gây ra. Tính chọn lọc của các hợp chất theo sáng chế cho thấy tiềm năng sử dụng của chúng trong việc điều trị, phòng, hoặc chữa trị các bệnh tự miễn và viêm như bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm ruột, bệnh luput, bệnh vẩy nến, hoặc bệnh mạch máu, đồng thời giảm hoặc làm giảm đến mức tối thiểu các tác dụng phụ có thể do hoạt tính của $S1P_3$ gây ra. Các tiềm năng sử dụng khác của các hợp chất theo sáng chế bao gồm làm giảm đến mức tối thiểu hoặc làm giảm sự thải loại của các cơ quan được cấy ghép, đồng thời làm giảm hoặc làm giảm đến mức tối thiểu các tác dụng phụ do hoạt tính của $S1P_3$ gây ra.

Bảng B

Ví dụ số	$GTP\gamma S$ $S1P_1$ EC_{50} (nM)	$GTP\gamma S$ $S1P_3$ EC_{50} (nM)
689	5,7	>2000
690	21,4	>625
692	4,4	>625
693	19,2	>4162
694	38,6	>1250
695	49,0	>625

696	1,2	>1000
697	0,6	>1000
698	8,9	>625
699	82,6	>625
701	133,4	>1250
702	120,2	>625

Sự phosphoryl hóa hS1P₁ ERK (S1P₁ pERK)

Các tế bào hS1P₁/CHO được đưa vào đĩa 384-lỗ BD Amine vào ngày trước khi thử nghiệm. Vào ngày thử nghiệm, môi trường phát triển được lấy ra và được thay thế bằng môi trường không chứa huyết thanh (Ham's F-12 Invitrogen) và được ủ trong 2 giờ. Các hợp chất thử nghiệm đã được pha loãng trước trong HBSS (Gibco)/HEPES 20 mM (Gibco) được chuyển sang các đĩa tế bào và được ủ trong 7 phút ở nhiệt độ 37 °C. Các tế bào được dung giải trong dung dịch đệm gây tan (Perkin Elmer) và phospho-ERK được đo bằng cách sử dụng kit SureFire pERK (Perkin Elmer) như được mô tả bởi nhà sản xuất. Dữ liệu được vẽ đồ thị dưới dạng tỷ lệ phần trăm hoạt hóa của hợp chất thử nghiệm so với hiệu quả của S1P 10 μ M. EC₅₀ được xác định dưới dạng nồng độ của hợp chất thử nghiệm mà tạo ra 50% đáp ứng lớn nhất và được định lượng bằng cách sử dụng phương trình logistic 4 thông số để khớp dữ liệu. Dữ liệu của các hợp chất ví dụ phosphat trong thử nghiệm này được thể hiện trong Bảng I.

Thử nghiệm đánh giá mức độ giảm tế bào limphô trong máu (Blood Lymphocyte Reduction - BLR) ở loài gặm nhấm:

Chuột cống Lewis hoặc chuột nhắt BALB/c được dùng liều qua đường miệng chỉ bằng chất dẫn (polyetylen glycol 300, "PEG300") hoặc bằng các hợp chất thử nghiệm. Các hợp chất được dùng liều dưới dạng dung dịch hoặc huyền phù trong chất dẫn, được điều chỉnh để phản ánh lượng sản phẩm thử nghiệm ở

dạng tự do trong trường hợp mà dạng muối được dùng. Máu được lấy ở 24 hr và tổng số tế bào limphô trong máu được xác định trên máy phân tích huyết học ADVIA 120 (Siemens Healthcare Diagnostics). Các kết quả được đo dưới dạng mức độ giảm tỷ lệ phần trăm của tế bào limphô tuần hoàn so với nhóm được điều trị bằng chất dẫn tại thời điểm đo. Các kết quả là kết quả trung bình của tất cả các con chuột trong mỗi nhóm điều trị ($n = 2-4$). Các kết quả của thử nghiệm đánh giá mức độ giảm tế bào limphô trong máu (BLR) ở chuột cống được mô tả trên đây được thể hiện trong Bảng C.

Sự định hướng hóa học lập thể của các hợp chất theo sáng chế đã thấy là ảnh hưởng đến hoạt tính trong thử nghiệm BLR ở loài gặm nhấm. Ví dụ, nhóm chất đồng phân không đối quang của các hợp chất ví dụ 672, 673, 674, và 675 được đánh giá ở cùng mức liều là 0,1 mg/kg và mức độ giảm tế bào limphô thu được ở 24 giờ sau khi dùng liều tìm được nằm trong khoảng từ 30% đối với hợp chất ví dụ 674 đến 63% đối với hợp chất ví dụ 675. Mỗi hợp chất ví dụ là đồng phân không đối quang 678 và 679 được đánh giá ở liều 0,1 mg/kg và mức độ giảm tế bào limphô thu được tìm được lần lượt là 16% và 65%. Tương tự, mỗi hợp chất ví dụ là đồng phân không đối quang 681 và 682 được đánh giá ở liều 0,1 mg/kg và mức độ giảm tế bào limphô thu được tìm được lần lượt là 53% và 17%.

Bảng C-1

Ví dụ số	Liều (mg/kg)	Mức giảm tính theo tỷ lệ phần trăm so với đối chứng ở 24 hr sau khi dùng liều
672	0,1	47%
673	0,1	62%
674	0,1	30%
	0,3	73%
675	0,1	63%
676	0,1	63%
677	0,05	49%
678	0,1	16%
	0,3	53%
679	0,1	65%
681	0,1	53%
682	0,1	17%
	2,0	83%

684	0,05	72%
685	0,1	55%

Các hợp chất theo sáng chế, như được nêu làm ví dụ bằng các hợp chất ví dụ 679, 681, và 684, đã được so sánh với hợp chất so sánh 703, đã được bộc lộ trong WO 2008/079382, và đã thấy là có lợi. Như được thể hiện trong bảng C-2, các hợp chất ví dụ 679, 681, và 684 được dùng cho chuột nhắt ở liều 0,5 mg/kg, cho thấy mức độ giảm tế bào limphô lần lượt là 59%, 85%, và 79%, ở 24 giờ sau khi dùng liều trong nghiên cứu này. Để so sánh, hợp chất so sánh 703 được dùng với liều 1,0 mg/kg, cho thấy mức độ giảm tế bào limphô là 52% ở 24 giờ sau khi dùng liều.

Bảng C-2

Ví dụ hoặc Hợp chất số	Liều (mg/kg)	Thử nghiệm đánh giá mức độ giảm tế bào limphô trong máu của chuột nhắt ở 24 hr sau khi dùng liều
		Mức độ giảm tính theo tỷ lệ phần trăm so với đối chứng
679	0,5	59%
681	0,5	85%
684	0,5	79%
703	1,0	52%

Các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính làm chất chủ vận thụ thể S1P₁, dẫn đến sự làm giảm tế bào limphô trong máu tuần hoàn, và do đó, có thể được sử dụng trong việc điều trị, phòng, hoặc chữa trị các tình trạng bệnh khác nhau liên quan đến thụ thể S1P₁. Tính chọn lọc bất ngờ của các hợp chất theo sáng chế cho thấy tiềm năng sử dụng của chúng trong việc điều trị, phòng, hoặc chữa trị các bệnh tự miễn và viêm như bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm ruột, bệnh luput, bệnh vẩy nến, hoặc bệnh mạch máu. Các tiềm năng sử dụng khác của các hợp chất theo sáng chế bao gồm làm giảm đến mức tối thiểu hoặc làm giảm sự thải loại của các cơ quan được cấy ghép.

Thử nghiệm đánh giá bệnh viêm khớp (Arthritis Assay - AA) gây ra do tá chất trên chuột cống

Mô hình bệnh viêm khớp gây ra do tá chất trên chuột cống là mô hình động vật cho bệnh viêm khớp dạng thấp của người.

Chuột cống Lewis đực (150-175 g; Harlan, nhóm điều trị n=8) được gây miễn dịch ở gốc đuôi bằng 100 μ l *Mycobacterium butyricum* 10 mg/ml mới được nghiền (Difco Laboratories) trong tá chất Freund không hoàn chỉnh (sigma). Các con chuột được dùng liều mỗi ngày một lần bằng sản phẩm thử nghiệm (dưới dạng dung dịch hoặc huyền phù trong chất dẫn) hoặc chất dẫn đơn lẻ (polyetylen glycol 300, "PEG300") bắt đầu từ ngày tạo miễn dịch. Thể tích chân sau của chúng được đo trong dụng cụ đo độ phồng mạch dùng nước (Ugo Basile, Italy). Các lần đo chân cơ bản được thực hiện trước khi khởi phát bệnh (trong khoảng từ ngày 7 đến ngày 10). Sau đó, các lần đo chân được thực hiện ba lần một tuần cho đến khi kết thúc nghiên cứu vào ngày 20 đến 21. Tất cả các quy trình liên quan đến chuột được xem xét và được phê chuẩn bởi Institutional Animal Care Use Committee.

Hợp chất ví dụ 672 theo sáng chế được thử nghiệm trong thử nghiệm đánh giá AA trên chuột cống được mô tả trên đây và các kết quả được thể hiện trong Bảng D. Các hợp chất theo sáng chế, như được nêu làm ví dụ bằng hợp chất ví dụ 672, trong thử nghiệm được báo cáo, cho thấy sự ức chế tiến triển của bệnh như được đo bởi sự giảm sưng chân ở chuột cống Lewis bằng cách sử dụng chế độ dùng liều dự phòng qua đường miệng.

Bảng D

Nhóm	Mức độ sưng chân (ml) vào ngày 20	
Chất dẫn	Trung bình cộng	2,63
	SEM*	0,14
Ví dụ 672 (0,1 mg/kg)	Trung bình cộng	2,60
	SEM	0,36
Ví dụ 672 (0,3 mg/kg)	Trung bình cộng	1,46
	SEM	0,34
Ví dụ 672 (1,0 mg/kg)	Trung bình cộng	0,17
	SEM	0,08

*SEM: sai số chuẩn của giá trị trung bình cộng

Hợp chất ví dụ 679 được thử nghiệm trong thử nghiệm đánh giá AA trên chuột cống được mô tả trên đây và các kết quả được thể hiện trong Bảng E. Các hợp chất theo sáng chế, như được nêu làm ví dụ bằng hợp chất ví dụ 679, trong thử nghiệm được báo cáo, cho thấy sự ức chế tiến triển của bệnh như được đo bởi sự giảm sưng chân ở chuột cống Lewis bằng cách sử dụng chế độ dùng liều dự phòng qua đường miệng.

Bảng E

Nhóm	Mức độ sưng chân (ml) vào ngày 22	
	Trung bình cộng	
Chất dẫn	SEM	1,62
	SEM	0,24
Ví dụ 679 (0,1 mg/kg)	Trung bình cộng	1,55
	SEM	0,22
Ví dụ 679 (0,5 mg/kg)	Trung bình cộng	0,36
	SEM	0,19
Ví dụ 679 (2,50 mg/kg)	Trung bình cộng	0,00
	SEM	0,05

Thử nghiệm đánh giá bệnh viêm não tủy tự miễn thử nghiệm (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis - EAE) trên chuột nhắt

Chuột nhắt (C57BL/6 con cái, 6-8 tuần tuổi, Charles River, nhóm điều trị n=10) được gây miễn dịch dưới da bằng 150 μ g MOG₃₅₋₅₅ được nhũ hóa theo tỷ lệ 1:1 với tá chất Freund không hoàn chỉnh (sigma) được bổ sung 150 μ g *Mycobacterium tuberculosis* H37RA (Difco Laboratories). 400 ng độc tố ho gà (CalBiochem) được tiêm trong màng bụng vào ngày tạo miễn dịch và 2 ngày sau đó. Việc tính điểm đánh giá lâm sàng và thể trọng được thực hiện 3 lần mỗi tuần. Hệ thống tính điểm đánh giá lâm sàng: 0,5: yếu đuôi một phần; 1: đuôi ủ rũ hoặc đáng đi lạch bạch với trương đuôi; 1,5: đáng đi lạch bạch với yếu đuôi một phần; 2: đáng đi lạch bạch với đuôi ủ rũ (mất điều hòa); 2,5: mất điều hòa với liệt chân một phần; 3: Liệt hoàn toàn một chân; 3,5: Liệt hoàn toàn một chân với liệt một phần chân thứ hai; 4: Liệt hoàn toàn hai chân; 4,5: gần chết; 5: chết. Điểm đánh giá lâm sàng trung bình được tính bằng cách lấy trung bình cộng điểm đánh giá của tất cả các con chuột trong mỗi nhóm. Tất cả các quy trình liên quan đến chuột được xem xét và được phê chuẩn bởi Institutional Animal Care Use Committee.

Hợp chất ví dụ 681 theo sáng chế được thử nghiệm trong thử nghiệm đánh giá EAE trên chuột nhắt được mô tả trên đây và các kết quả được thể hiện trong Bảng F. Các hợp chất theo sáng chế, như được nêu làm ví dụ bằng hợp chất ví dụ 681, trong thử nghiệm được báo cáo, cho thấy sự ức chế tiến triển của bệnh như được đo bằng điểm đánh giá lâm sàng ở chuột nhắt C57Bl/6 bằng cách sử dụng chế độ dùng liều dự phòng qua đường miệng.

Bảng F

Nhóm	Điểm đánh giá lâm sàng vào ngày 22	
Chất dẫn	Trung bình cộng	4,1
	SEM	0,03
Ví dụ 681 (0,1 mg/kg)	Trung bình cộng	3,1
	SEM	0,16
Ví dụ 681 (0,5 mg/kg)	Trung bình cộng	1,1
	SEM	0,1
Ví dụ 681 (2 mg/kg)	Trung bình cộng	0,8
	SEM	0,12

Hợp chất ví dụ 679 theo sáng chế được thử nghiệm trong thử nghiệm đánh giá EAE trên chuột nhắt được mô tả trên đây và các kết quả được thể hiện trong Bảng F. Hợp chất theo sáng chế, như được nêu làm ví dụ bằng hợp chất ví dụ 679, trong thử nghiệm được báo cáo, cho thấy sự ức chế tiến triển của bệnh như được đo bằng điểm đánh giá lâm sàng ở chuột nhắt C57Bl/6 bằng cách sử dụng chế độ dùng liều dự phòng qua đường miệng.

Bảng G

Nhóm	Điểm đánh giá lâm sàng vào ngày 21	
Chất dẫn	Trung bình cộng	4,1
	SEM	0,03
Ví dụ 679 (0,6 mg/kg)	Trung bình cộng	2,9
	SEM	0,14
Ví dụ 679 (3 mg/kg)	Trung bình cộng	1,8
	SEM	0,14
Ví dụ 679 (15 mg/kg)	Trung bình cộng	1,3
	SEM	0,08

Trong mô hình đánh giá bệnh viêm não tủy tự miễn thử nghiệm (EAE) trên chuột nhắt, mô hình động vật đối với bệnh đa xơ cứng, các hợp chất ví dụ 679 và

681 ức chế tiến triển của bệnh như được xác định bằng điểm đánh giá lâm sàng ở chuột C57Bl/6 bằng cách sử dụng chế độ dùng liều dự phòng qua đường miệng.

Bệnh viêm não tủy tự miễn thử nghiệm (EAE) trên chuột cống:

Chuột cống cái Lewis (150-200 g; Harlan) được gây miễn dịch ở gốc đuôi bằng 0,1 ml nhũ tương tá chất Freund hoàn chỉnh chứa 0,5 mg/ml protein cơ bản của myelin của chuột lang (Genemed Synthesis) và 2 mg/ml *Mycobacterium butyricum* (Difco). Bắt đầu vào ngày 7, chuột cống (n=11/nhóm) được tính điểm riêng rẽ ít nhất 3 lần/tuần theo sơ đồ sau:

Điểm	Biểu hiện lâm sàng
0,25	Liệt cuối đuôi
0,5	đuôi ủ rũ
1	Mất điều hòa (dáng đi lạch bạch với đuôi ủ rũ)
2	liệt nhẹ cả hai chân sau
3	liệt hoàn toàn cả hai chân sau
4	Gần chết
5	Chết

Điểm đánh giá lâm sàng trung bình được tính đối với mỗi nhóm điều trị vào mỗi ngày đánh giá.

Hợp chất ví dụ 679 theo sáng chế được thử nghiệm trong thử nghiệm đánh giá EAE trên chuột cống được mô tả trên đây và các kết quả được thể hiện trong Bảng H. Hợp chất theo sáng chế, như được nêu làm ví dụ bằng hợp chất ví dụ 679, trong thử nghiệm được báo cáo, cho thấy sự ức chế tiến triển của bệnh như được đo bởi sự giảm điểm đánh giá lâm sàng ở chuột cống Lewis bằng cách sử dụng chế độ dùng liều dự phòng qua đường miệng.

Bảng H

Nhóm	Điểm đánh giá lâm sàng vào ngày 11	
Chất dẫn	Trung bình cộng	2,18
	SEM	0,07
Ví dụ 679 (0,3 mg/kg)	Trung bình cộng	0,36
	SEM	0,08
Ví dụ 679 (1,0 mg/kg)	Trung bình cộng	0,09
	SEM	0,01
Ví dụ 679 (3,0 mg/kg)	Trung bình cộng	0,02

	SEM	0,01
--	-----	------

Mô hình bệnh luput MRL/lpr:

MRL/lpr là mô hình bệnh luput tự phát. Chuột nhắt đực MRL/lpr (Jackson Laboratory) ở độ tuổi 12-14 tuần được tuyển chọn vào nghiên cứu (N=12). Các con chuột được dùng liều qua đường miệng (p.o.) hằng ngày bằng chất dẫn (hydroxypropyl- β -cyclodextrin 18,4% (khối lượng/thể tích) trong axit xitric 13,8 mM) hoặc bằng hợp chất ví dụ 681 ở 0,06, 0,3, 1,5 mg/kg. Các con chuột được lấy máu mỗi tuần khác để đánh giá kháng thể kháng ADN sợi đôi (anti-dsDNA antibody) bằng ELISA bằng cách sử dụng huyết thanh gom được từ chuột nhắt MRL/lpr đã bị bệnh làm chuột so sánh dương tính trong mỗi thử nghiệm. Dữ liệu được thể hiện theo đơn vị tương đối dưới dạng tỷ lệ của hiệu giá của huyết thanh thử nghiệm với hiệu giá của huyết thanh miễn dịch gom được của MRL/lpr.

Ở cuối nghiên cứu, một thận được đưa vào formalin trung tính được đệm 10% và thuốc hãm ZincTris. Các mô đã cố định được xử lý trong chất phong bế parafin, được cắt lát ở mức 3 μ m, và được nhuộm bằng H&E hoặc PASH. Các lát cắt của thận được phân loại bằng cách sử dụng các tiêu chuẩn sau: *Tổn thương cầu thận*: 1. Làm đặc chất nền trung mô, tăng sinh tế bào, 2. tạo hình liềm, lắng đọng/cặn lắng tế bào trong bao Bowman, 3. thâm nhiễm tế bào, các tế bào đơn nhân trong các búi cầu thận, 4. Xơ hóa nang Bowman. *Tổn thương ống thận*: 1. Thâm nhiễm của các tế bào đơn nhân, 2. Mức độ nghiêm trọng của tổn thương ống thận, 3. Cặn lắng protein. *Tổn thương ống thận-kế thận*: 1. Xơ hóa, 2. Thâm nhiễm của các tế bào đơn nhân. Mỗi phân nhóm được tính điểm từ 0-4, với điểm đối với các chỉ số cầu thận là trung bình cộng của 20 cầu thận trên mỗi thận. Tổng điểm cho mỗi con chuột là tổng của trên 9 phân nhóm, với điểm cao nhất có thể = 36.

Hợp chất ví dụ 681 được thử nghiệm trong mô hình bệnh luput MRL/lpr được mô tả trên đây và các kết quả được thể hiện trong Bảng I-1 đối với hiệu giá kháng thể kháng ADN sợi đôi và Bảng I-2 đối với phân tích mô học của thận. Các hợp chất theo sáng chế, như được nêu làm ví dụ bằng hợp chất ví dụ 681, trong

thử nghiệm được báo cáo, cho thấy sự ức chế tiến triển của bệnh như được đo bằng hiệu giá kháng ADN sợi đôi và mô học thận.

Bảng I-1

Nhóm	Hiệu giá kháng thể kháng ADN sợi đôi (23 tuần tuổi)	
Chất dẫn	Trung bình cộng	3,328
	SEM	0,660
Ví dụ 681 (0,06 mg/kg)	Trung bình cộng	1,861
	SEM	0,581
Ví dụ 681 (0,3 mg/kg)	Trung bình cộng	0,978
	SEM	0,179
Ví dụ 681 (1,5 mg/kg)	Trung bình cộng	1,023
	SEM	0,179

Bảng I-2

Nhóm	Mô học thận (viêm thận) 23 tuần tuổi	
Chất dẫn	Trung bình cộng	20,13
	SEM	3,182
Ví dụ 681 (0,06 mg/kg)	Trung bình cộng	10,13
	SEM	5,793
Ví dụ 681 (0,3 mg/kg)	Trung bình cộng	10,00
	SEM	3,295
Ví dụ 681 (1,5 mg/kg)	Trung bình cộng	12,63
	SEM	4,719

Trong Bảng J, dữ liệu về hoạt tính in vitro được xác định bằng một hoặc nhiều thử nghiệm sau: Thử nghiệm đánh giá sự gắn kết với S1P₁, các thử nghiệm đánh giá sự gắn kết với thụ thể [³⁵S] GTPγS (S1P₁ GTPγS/S1P₃ GTPγS), hoặc thử nghiệm đánh giá sự phosphoryl hóa hS1P₁ ERK (S1P₁ pERK) được thể hiện đối với các hợp chất phosphat tiêu biểu làm ví dụ theo sáng chế.

Bảng J

	Gắn kết S1P ₁	S1P ₁ GTPγS	S1P ₁ pERK	S1P ₃ GTPγS
Ví dụ số	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	I=(>625 nM) II=(>100 nM) III=(>50 nM)
412	A	A	A	I

414	A	B	D	I
415	B	B	B	I
416	D	-----	-----	I
417	B	C	A	I
419	-----	-----	B	I
420	B	B	D	I
421	A	A	A	I
423	C	C	B	I
424	B	B	A	I
425	A	A	A	I
426	B	A	A	I
427	B	A	A	I
428	A	A	B	I
429	A	A	B	I
430	B	B	A	I
431	B	C	A	I
432	A	A	B	II
433	B	C	A	I
434	A	B	A	I
435	B	-----	-----	I
436	A	B	A	I
437	A	A	A	I
438	A	B	A	I
439	A	B	A	I
440	A	A	A	I
441	B	A	A	I
442	A	A	A	I
444	A	A	A	I
445	B	B	B	I
446	B	C	A	I
447	B	C	A	I
448	A	A	A	I
449	A	B	B	I
450	A	A	B	I
451	A	A	B	I
452	A	A	A	I
453	B	B	A	I
454	A	B	A	I
455	A	A	A	I
456	B	A	A	I
457	A	B	A	I
458	A	B	A	I
459	A	B	A	I
460	A	A	A	I
461	A	A	A	I

462	A	A	A	III
464	A	A	B	I
465	A	B	A	I
466	B	B	B	I
467	B	B	B	I
468	A	B	B	I
469	B	B	A	I
470	C	B	A	I
471	C	-----	B	I
472	C	C	A	I
473	A	-----	B	I
474	A	B	A	I
475	A	B	A	I
476	B	B	B	I
477	A	B	A	I
478	B	B	B	I
479	C	B	B	I
480	D	A	C	I
481	A	A	A	I
482	C	B	B	I
484	C	B	B	I
485	B	B	B	I
486	-----	A	B	I
488	A	B	A	-----
489	A	B	A	I
490	A	C	B	I
491	A	A	B	I
493	A	A	B	I
494	B	B	B	I
495	B	B	A	I
496	A	A	A	I
497	B	A	A	I
498	B	C	B	I
499	A	B	B	I
500	-----	A	A	I
501	-----	A	A	I
502	A	B	A	I
503	A	A	A	I
504	A	B	A	I
505	B	B	B	I
506	A	A	A	I
507	C	C	B	I
508	B	C	B	I
509	B	B	A	I
510	A	B	A	I

511	A	B	A	I
512	A	A	B	I
513	A	B	A	I
514	A	B	B	I
515	B	B	A	I
516	B	B	A	I
517	B	B	A	I
518	A	A	A	I
519	A	A	A	I
520	B	B	B	I
521	A	A	B	III
522	A	B	B	I
523	B	C	B	I
524	B	A	A	I
525	A	B	A	I
526	B	B	A	I
527	A	A	A	I
528	B	C	B	I
529	A	B	A	I
530	B	A	B	I
531	B	B	B	I
532	A	A	A	I
533	A	A	A	I
534	A	A	B	I
535	A	A	A	I
536	A	B	A	I
537	A	A	A	I
538	A	A	A	I
539	A	A	A	I
540	A	C	A	I
541	A	B	A	I
542	-----	A	A	I
543	-----	A	A	I
544	B	C	A	I
545	B	B	A	I
546	C	C	B	I
547	A	B	B	I
548	B	B	A	I
549	C	C	A	I
550	B	B	A	I
551	B	B	B	I
552	A	B	B	I
553	C	C	A	I
554	-----	B	B	I
555	A	B	B	I

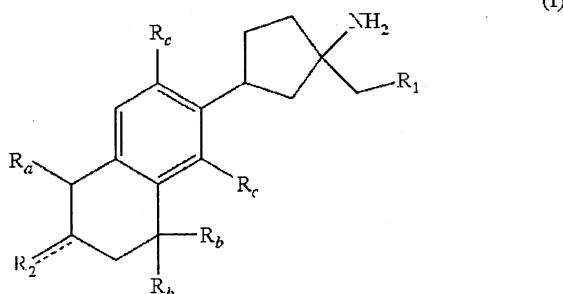
556	D	A	A	I
557	B	B	B	I
558	A	A	A	I
559	C	C	B	I
560	B	A	A	I
561	C	C	B	I
562	C	C	B	I
563	C	C	C	I
564	B	B	B	I
565	A	B	A	I
566	A	A	A	I
567	A	A	B	I
568	B	A	A	I
569	A	B	A	I
570	B	B	A	I
571	B	B	B	I
572	A	A	B	I
573	B	B	B	I
574	C	-----	B	I
575	B	B	A	I
576	B	C	B	I
577	A	A	A	I
578	A	B	A	I
579	C	C	B	I
580	B	B	-----	I
581	A	A	-----	I
582	A	B	A	I
583	-----	A	A	II
584	A	A	-----	I
585	-----	B	-----	I
586	A	B	A	I
587	A	B	A	I
589	A	B	A	II
591	B	B	A	I
592	A	B	A	I
593	A	B	B	I
594	B	B	C	I
595	A	B	A	I
596	A	B	A	I
597	A	A	B	I
598	B	B	A	I
599	A	A	A	I
600	B	A	A	I
601	A	C	A	II
602	A	A	A	I

604	C	C	B	I
605	A	A	A	I
606	B	B	A	I
607	C	C	B	I
608	A	A	A	I
609	B	B	A	I
610	B	A	A	II
611	A	A	A	I
612	D	B		I
613	D	-----	C	I
614	D	C	-----	I
615	C	C	-----	I
617	C	-----	-----	I
618	C	C	A	I
620	B	A	-----	I
622	A	A	-----	I
623	A	A	-----	I
624	D	A	C	I
625	-----	C	B	I
626	B	B	A	I
628	-----	A	A	I
629	C	C	A	I
630	A	-----	C	I
632	B	B	A	I
633	B	C	A	I
634	B	-----	B	I
635	A	B	A	I
636	B	B	B	I
637	A	B	B	I
638	A	B	A	II
639	B	B	B	I
640	A	A	A	I
641	C	B	B	I
642	B	A	A	I
643	A	B	B	I
644	C	B	C	I
645	C	B	B	I
646	B	C	B	I
647	-----	C	B	I
648	B	B	B	I
649	B	C	B	I
650	B	C	B	I
651	B	B	B	I
652	B	B	B	I
653	A	A	A	I

654	A	A	A	I
655	A	B	B	I
656	B	B	B	I
657	B	A	B	I
658	A	B	A	I
659	A	A	B	I
660	A	A	B	I
661	A	A	A	I
664	A	A	A	I
665	A	A	B	I
666	C	C	-----	I
667	C	C	C	I
668	A	A	B	I

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



hoặc muối của nó, trong đó:

R_1 là -OH hoặc -OP(O)(OH)₂;

R_2 là R_{2a} hoặc R_{2b} ;

= là liên kết đơn đối với R_{2a} hoặc liên kết đôi đối với R_{2b} ;

R_{2a} là $-(CH_2)_{3-6}CH_3$, $-(CH_2)_{1-4}CH=CR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-4}CH=CR_x(CH_2CH_3)$, $-CH=CH(CH_2)_{1-3}C(R_x)_3$, $-CH=CH(CH_2)_{1-3}OCH_3$, $-(CH_2)_{1-3}CH=CHCH=CR_xR_x$, $-CH=CH(CH_2)_{1-3}CH=CR_xR_x$, $-CH=CHR_z$, $-(CH_2)_{1-3}R_z$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{0-3}R_z$, $-(CH_2)_{1-3}S(CH_2)_{0-3}R_z$, $-CH_2S(O)R_z$, $-CH_2S(O)_2R_z$, $-O(CH_2)_{1-2}R_z$, $-O(CH_2)_{1-2}O(CH_2)_{0-2}R_z$, $-OC(O)R_z$, $-(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{0-9}C(R_x)_3$, $-(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{0-9}CF_3$, $-(CH_2)_{1-4}CR_xR_xO(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-4}CH=CR_x(CH_2)_{0-3}CH_3$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-4}CH=CR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-4}C(OH)R_xR_x$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{0-3}CH_3$, $-(CH_2)_{1-3}S(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-(CH_2)_{0-3}O(CH_2)_{1-4}S(CH_2)_{0-3}C(R_x)_3$, $-(CH_2)_{1-3}S(CH_2)_{1-4}Si(CH_3)_3$, $-(CH_2)_{1-3}S(O)(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-(CH_2)_{1-3}S(O)_2(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-(CH_2)_{1-5}NR_xR_x$, $-O(CH_2)_{1-7}C(R_x)_3$, $-O(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-O(CH_2)_{1-4}CH=CR_x(CH_2)_{0-3}CH_3$, $-O(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{0-3}C(R_x)_3$, $-O(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{1-3}CH=CR_xR_x$, $-O(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{1-3}C\equiv CR_x$, $-C(O)(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-OC(O)(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-OC(O)CR_xR_x(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-OC(O)NR_x(CH_2)_{0-5}C(R_x)_3$, $-NR_xC(O)NR_x(CH_2)_{0-5}C(R_x)_3$, $-C(CH_3)=N-O(CH_2)_{0-5}C(R_x)_3$, $-C(CH_3)=N-O(CH_2)_{1-2}(\text{phenyl})$, $-C(CH_3)=N-O(CH_2)_{1-2}(\text{flophenyl})$, $-C(CH_3)=N-O(CH_2)_{1-2}(\text{metoxyphenyl})$, phenyl, hoặc pyridinyl;

R_{2b} là

(i) vòng spiro có 6 cạnh có một nguyên tử oxy và được thế bởi R_b , trong đó R_b là H hoặc $-(CH_2)_3CH_3$; hoặc

(ii) $=N-O-(CH_2)_3CH_3$, $=N-O-CH_2CH(CH_3)_2$, $=N-OCH_2CH_2(phenyl)$, hoặc $=N-O-CH_2CH_2CH_2(phenyl)$;

R_a là H

mỗi R_b là H

mỗi R_c là H,

mỗi R_x độc lập là H hoặc $-CH_3$; và

R_z is phenyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, quinolinyl, thiophenyl, thiazolyl, oxetanyl, C_{3-6} xycloalkyl, adamantanyl, hoặc tetrahydropyranyl; mỗi nhóm được thế bởi 0 tới 4 phần tử thế độc lập được chọn từ F, Cl, I, C_{1-4} alkyl, $-O(C_{1-3}$ alkyl), $-CF_3$, $-OCF_3$, $-(CH_2)_{1-6}OCH_3$, $-CH_2NR_xR_x$, $-C(O)NR_xR_x$, $-C(O)NR_x(C_{1-4}$ alkyl), và $-CH_2C(O)NR_xR_x$; với điều kiện R_2 không phải là $-(CH_2)_5CH_3$.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối của nó, trong đó:

R_{2a} là $-(CH_2)_3CH_3$, $-(CH_2)_5CH_3$, $-CH_2CH=CHCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH=CHCH_2CH_3$, $-(CH_2)_3CH=CHCH_3$, $-(CH_2)_3CH=C(CH_3)_2$, $-(CH_2)_4CH=CH_2$, $-(CH_2)_4CH=CHCH_3$, $-CH=CH(CH_2)_3CH_3$, $-CH=CH(CH_2)_3OCH_3$, $-CH=CHCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH=CHCH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH=CHCH=CHCH_3$, $-CH=CHCH_2CH_2CH=CH_2$, $-CH=CH(phenyl)$ trong đó phenyl này được thế bởi $-CH_3$ hoặc $-OCH_3$; $-CH=CH(tetrahydropyranyl)$, $-(CH_2)_{1-3}(phenyl)$ trong đó phenyl này được thế bởi 0 tới 2 phần tử thế độc lập được chọn từ F, I, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, và $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$; $-(CH_2)_2(metyl\ imidazolyl)$, $-(CH_2)_2(metylpyrazolyl)$, $-(CH_2)_{1-2}(pyridinyl)$ trong đó pyridinyl này được thế bởi 0 tới 1 phần tử thế được chọn từ $-OCH_3$; $-(CH_2)_2(pyrimidinyl)$, $-(CH_2)_2(quinolinyl)$, $-(CH_2)_{2-3}(tetrahydropyranyl)$, $-CH_2O(CH_2)_{3-4}CH_3$, $-CH_2OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OCH_2CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2O(CH_2)_9CH_3$, $-CH_2OCH_2CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2OCH_2CH=CHCH_2CH_3$, $-CH_2OCH_2CH=C(CH_3)_2$, $-CH_2OCH_2CH=CHCH_2CH_2CH_3$, $-CH_2OCH_2CH_2CH=CH_2$, $-CH_2OCH_2CH_2CH_2CH=CH_2$, -

$\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, -
 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{OH})$, -
 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, -
 $\text{CH}_2\text{O}(\text{phenyl})$ trong đó phenyl này được thế bởi 0 tới 3 phần tử thế độc lập được
 chọn từ F, Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{OCH}_3$, -
 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$, -
 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$, và $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$; -
 $\text{CH}_2\text{O}(\text{metoxy pyridinyl})$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{tetrahydropyranyl})$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{triflometyl}$,
 $\text{methylpyrazolyl})$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{phenyl})$ trong đó phenyl này được thế bởi 0 tới 1
 phần tử thế được chọn từ $-\text{CH}_3$ và $-\text{OCH}_3$; $-\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{methylpyrazolyl})$, -
 $\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{tetrahydropyranyl})$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{thiophenyl})$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{triflometyl}$
 $\text{thiophenyl})$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{ethyl thiophenyl})$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{dimethylthiophenyl})$, -
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{metoxyphenyl})$, -
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{cyclopropyl})$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{CH}_3$, -
 $(\text{CH}_2)_3\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{oxetanyl})$, -
 $(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{tetramethylcyclohexyl})$, $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{CH}_3$, -
 $\text{CH}_2\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, -
 $\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, -
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{phenyl})$ trong đó phenyl
 này được thế bởi 0 tới 2 phần tử thế độc lập được chọn từ $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, và -
 OCH_3 ; $-\text{CH}_2\text{S}(\text{adamantanyl})$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{pyridinyl})$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{methyl pyridinyl})$, -
 $\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2(\text{phenyl})$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2(\text{pyrazinyl})$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2(\text{pyridinyl})$, -
 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})(\text{phenyl})$, -
 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{phenyl})$, $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$, -
 $(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{4-7}\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{CH}_3$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_{2-3}\text{CH}_3$, -
 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$, -
 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{2-3}\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2(\text{cyclohexyl})$, -
 $\text{OCH}_2(\text{tetrahydropyranyl})$, $-\text{OCH}_2(\text{phenyl})$ trong đó phenyl này được thế bởi 0 tới
 1 phần tử thế được chọn từ $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, và $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$; -

$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{cyclohexyl})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{methyl phenyl})$, -
 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{cyclobutyl})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{phenyl})$, -
 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{thiazolyl})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{thiophenyl})$, $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, -
 $\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{OC}(\text{O})(\text{phenyl})$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, -
 $\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, -
 $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{OCH}_2(\text{phenyl})$, -
 $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{OCH}_2(\text{flophephenyl})$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{OCH}_2(\text{metoxyphenyl})$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-$
 $\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{phenyl})$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$, -
 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_{3-4}\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, phenyl, hoặc pyridinyl;

R_{2b} là:

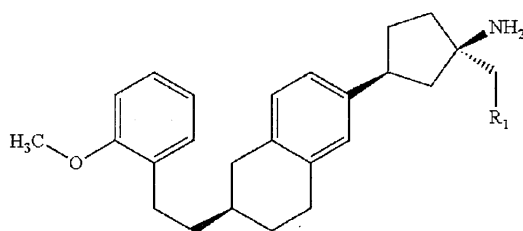
- (i) vòng spiro có 6 cạnh có một nguyên tử oxy và được thế bởi R_b , trong đó R_b là H hoặc $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$; hoặc
- (ii) $=\text{N}-\text{O}-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $=\text{N}-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{phenyl})$, hoặc $=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{phenyl})$.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R_2 là R_{2a} ;

R_{2a} là $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3(\text{phenyl})$, hoặc $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$.

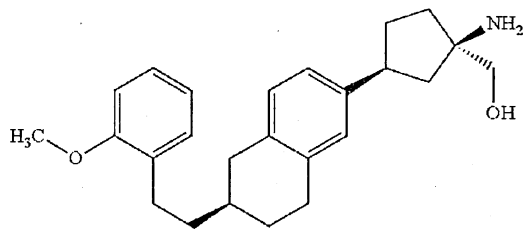
4. Hợp chất có công thức cấu trúc:



hoặc muối của nó trong đó:

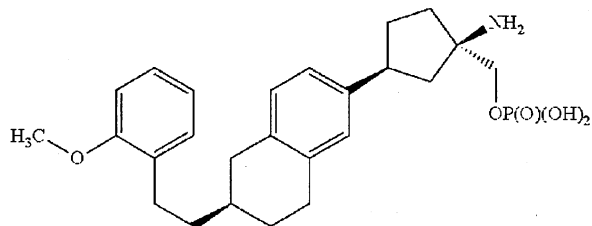
R_1 là $-\text{OH}$ hoặc $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$.

5. Hợp chất theo điểm 4, trong đó hợp chất này có công thức cấu trúc:



hoặc muối của nó.

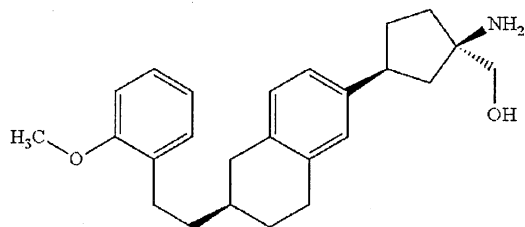
6. Hợp chất theo điểm 4, trong đó hợp chất này có công thức cấu trúc:



hoặc muối của nó.

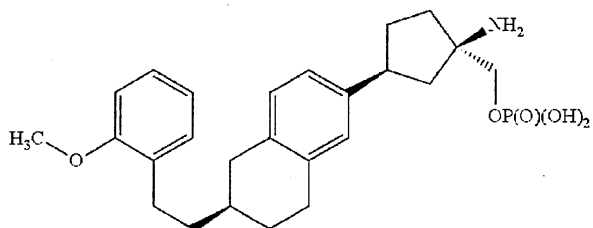
7. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó; và chất mang dược dụng, trong đó R_1 là $-\text{OH}$.

8. Dược phẩm theo điểm 7, trong đó hợp chất theo điểm 1 có công thức cấu trúc:



hoặc muối của nó.

9. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 4, trong đó hợp chất này có công thức cấu trúc:



hoặc muối của nó.

10. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối của nó, trong đó:

R_2 là R_{2a} ;

R_{2a} là $-(CH_2)_{1-3}R_z$;

R_a là H;

mỗi R_b là H;

mỗi R_c là H;

mỗi R_x độc lập là H hoặc $-CH_3$; và

R_z là phenyl được thế bởi 0 tới 4 phần tử thế độc lập được chọn từ F, Cl, I, C_{1-4} alkyl, $-O(C_{1-3}$ alkyl), $-CF_3$, $-OCF_3$, $-(CH_2)_{1-6}OCH_3$, $-CH_2NR_xR_x$, $-C(O)NR_xR_x$, $-C(O)NR_x(C_{1-4}$ alkyl), và $-CH_2C(O)NR_xR_x$.

11. Hợp chất theo điểm 10 hoặc muối của nó, trong đó:

R_{2a} là $-(CH_2)_{1-3}R_z$; và

R_z là phenyl được thế bởi 0 tới 2 phần tử thế độc lập được chọn từ F, Cl, C_{1-4} alkyl, $-O(C_{1-3}$ alkyl), $-CF_3$, $-OCF_3$, hoặc $-(CH_2)_{1-6}OCH_3$.

12. Hợp chất theo điểm 10 hoặc muối của nó, trong đó hợp chất này có công thức cấu trúc (Ic):

