



(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)



1-0027069

(51)⁷ C07D 209/52

(13) B

(21) 1-2017-01016

(22) 23/09/2015

(86) PCT/US2015/051694 23/09/2015

(87) WO 2016/049165 31/03/2016

(30) 62/056,284 26/09/2014 US

(45) 25/01/2021 394

(43) 25/07/2017 352A

(73) CADENT THERAPEUTICS, INC. (US)

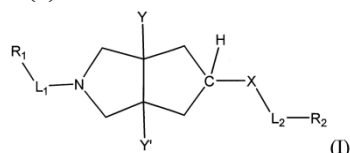
400 Technology Square, 10th Floor, Cambridge, MA 02139 (US)

(72) ANDERSON, David, R. (US); VOLKMANN, Robert, A. (US); MENNITI, Frank, S. (US).

(74) Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)

(54) CHẤT ĐIỀU BIẾN DỊ LẬP THỂ ÂM TÍNH N-ALKYLARYL-5-OXYARYL-OCTAHYDRO-XYCLOPENTA[C]PYROL CỦA NR2B VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến chất điều biến dị lập thể âm tính N-alkylaryl-5-oxyaryl-octadihydroxyclopent[c]pyrol của thụ thể NR2B hữu dụng trong điều trị các bệnh thần kinh có công thức (I):



trong đó R₁, R₂, L₁, L₂, X, Y, và Y' là như được xác định trong phần mô tả. Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối dược dụng của chúng, tiền dược chất, solvat, hydrat, chất hồ biến, hoặc đồng phân lập thể của chúng, trong đó L₁ là C₁-C₅ alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm OH, OR₁₀, NH₂, NHR₁₀, và N(R₁₀)(R₁₀') miễn là không nhiều hơn một nguyên tử oxy hoặc nitơ được gắn vào cacbon bất kỳ. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế liên quan đến các hợp chất điều biến có chọn lọc hoạt tính của các thụ thể NR1/NR2B. Cụ thể, sáng chế đề cập đến chất điều biến dị lập thể âm tính N-alkylaryl-5-oxyaryl-octahydro-xyclopenta[C]pyrol và được phẩm chứa nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thụ thể NMDA được cho là cơ cấu truyền tín hiệu quan trọng trong não người. Não xử lý một loạt thông tin phức tạp để cho phép con người thực hiện chức năng, lưu trữ thông tin từ quá khứ và phân tích thông tin này trong hoàn cảnh hiện tại để phản ứng và lên kế hoạch cho tương lai. Các tính toán vô cùng phức tạp này được giải quyết ở mức độ phân tử bằng sự điều chỉnh liên tục độ bền của các synap, các nút liên lạc giữa các tế bào thần kinh (được ước tính là khoảng 60 nghìn tỷ trong não người).

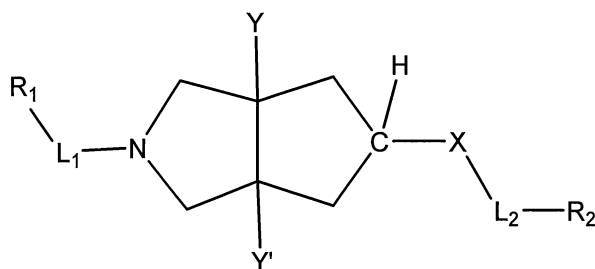
Glutamat là chất dẫn truyền thần kinh kích thích chủ yếu trong não, được sử dụng ở 80% các synap này. Các thụ thể NMDA là một trong ba loại thụ thể làm trung gian dẫn truyền qua synap sử dụng glutamat. Thụ thể NMDA đóng vai trò quan trọng trong điều hòa độ mạnh của synap, đó là, trong điều hòa độ đàn hồi của synap. Do đó, thụ thể NMDA có bản chất phân tử liên quan đến chức năng của não, và cụ thể là các chức năng nhận thức để học tập và ghi nhớ. Các sự thật này là cơ sở cho các tiện ích điều trị lớn của điều biến chức năng của thụ thể NMDA với các dược chất mới để điều trị một loạt các bệnh thần kinh tâm thần và rối loạn chức năng nhận thức.

Cơ sở phân tử về chức năng của thụ thể NMDA ngày càng được hiểu rõ. Thụ thể NMDA gồm bốn tiểu đơn vị protein, hai tiểu đơn vị NR1 và hai tiểu đơn vị NR2. Tiểu đơn vị NR1 có nguồn gốc từ gen đơn được biểu hiện rộng rãi trong não và thông thường có ở tất cả các thụ thể NMDA. Tuy nhiên, bốn tiểu đơn vị NR2 khác nhau, NR2A-D, có nguồn gốc từ các gen riêng biệt được biểu hiện theo kiểu khác nhau trong các vùng não khác nhau và theo các mật độ noron riêng với vùng cụ thể. Ngoài ra, các noron riêng lẻ có thể biểu hiện nhiều hơn một tiểu đơn vị NR2 và các thụ thể NMDA riêng lẻ được biểu hiện bằng các noron này có thể chứa hai tiểu đơn vị NR2 giống nhau (ví dụ, 2 tiểu đơn vị NR2B) hoặc hai tiểu đơn vị khác nhau (một tiểu đơn vị NR2A và một tiểu đơn vị NR2B). Do đó, dược chất mà điều biến có chọn lọc hoạt tính của một tiểu đơn vị NR2 có thể điều biến như vậy ở các thụ thể mà biểu

hiện hai tiểu đơn vị được nhắm đích, hoặc chỉ một tiểu đơn vị được nhắm đích. Do đó, cần có các điều trị mới cho các bệnh liên quan đến thụ thể NR1/NR2B.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất có công thức (I):



(I)

và các muối, tiền dược chất, hydrat, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể được dụng của nó

trong đó:

L_1 là C_1 - C_5 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế được chọn từ nhóm bao gồm OH, OR_{10} , NH_2 , NHR_{10} , và $N(R_{10})(R_{10}')$ với điều kiện không nhiều hơn một nguyên tử oxy hoặc nitơ được gắn vào cacbon bất kỳ; hoặc

L_1 được chọn từ nhóm bao gồm $-C(O)-$, $-C(O)-C_1-C_3$ alkylenyl-, $-C(O)O-C_1-C_3$ alkylenyl-, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)NR_{10}-$, và liên kết;

Mỗi R_{10} và R_{10}' độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H; C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế được chọn từ nhóm bao gồm OH, $O-C_1-C_5$ alkyl, $OPO_3^{-2}M_2$, $OP(O)(OH)_2$, $OC(O)alkyl$, và $OC(O)O-alkyl$ trong đó M là cation kim loại hóa trị một; và xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế được chọn từ nhóm bao gồm OH và $O-C_1-C_5$ alkyl với điều kiện không nhiều hơn một nguyên tử oxy được gắn vào cacbon bất kỳ; hoặc R_{10} và R_{10}' , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, có thể tạo thành dị vòng;

R_1 là xycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl, bất kỳ trong số chúng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế được chọn từ nhóm bao gồm OH, CN, halogen, $-C_1-C_6$ alkylaryl, $-O-C_1-C_6$ alkylaryl, $O-R_{10}$, $OPO_3^{-2}M_2$, $OP(O)(OH)_2$, SH, $S-R_{10}$, C_1-C_5 alkyl, alkyl phân nhánh, NH_2 , NHR_{10} , $NHS(O)_2R_{10}$, $N(R_{10})(NR_{10}')$, và $NHCOR_{10}$ trong đó M là cation kim loại hóa trị một;

Y và Y' độc lập là H, halogen, hoặc C_1-C_5 alkyl;

X được chọn từ O, S, $-S(O)-$, và $-S(O)_2-$;

L_2 là liên kết, $-(CH_2)_n-$ hoặc $-(CHR_{11})_n-$;

Mỗi R_{11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, $-C_1-C_5$ alkylenyl-, $-CO-C_1-C_5$ alkylenyl-, và $-alkylenyl-CO-alkylenyl-$;

R_2 là phenyl, naphtyl, heteroaryl hoặc heteroaryl hai vòng, mỗi nhóm trong số chúng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, OH, C_1-C_6 alkyl, OR_{10} , CN, NH_2 , NHR_{10} , $N(R_{10})(R_{10}')$, -nitro, SH, SR_{10} , SOR_{10} , SO_2R_{10} , SO_2NHR_{10} , $SO_2N(R_{10})(R_{10}')$, $CONH_2$, $CONR_{10}$, và $CON(R_{10})(R_{10}')$; và

n là 1, 2, hoặc 3.

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất điều biến có chọn lọc hoạt tính của các thụ thể NMDA mà chứa tiểu đơn vị NR2B, bao gồm các thụ thể chứa hai tiểu đơn vị NR2B hoặc một tiểu đơn vị NR2B kết hợp với một tiểu đơn vị NR2 khác (tức là, các thụ thể NR2A/NR2B, NR2B/NR2C, hoặc NR2B/NR2D). Các hợp chất này có thể giảm hoạt tính của các thụ thể NMDA chứa NR2B. Sáng chế còn mô tả để trị bệnh của các hợp chất này. Sáng chế còn mô tả các chế phẩm dược, chứa ít nhất một trong số các hợp chất đã nêu.

Sáng chế cũng mô tả các phương pháp điều trị bệnh để điều trị bằng hợp chất đã nêu cho bệnh nhân cần được điều trị bằng cách cho bệnh nhân dùng lượng có hiệu quả của hợp chất đã nêu. Các bệnh này bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, rối loạn chức năng thần kinh chẳng hạn như bệnh Parkinson, bệnh Huntington, xơ cứng teo cơ một bên, đa xơ cứng, và rối loạn co giật; rối loạn cảm xúc; trầm cảm; rối loạn lưỡng cực; rối loạn ám ảnh cưỡng chế; và các rối loạn lo âu khác.

Các hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị cho các cá nhân mà trải qua rối loạn chức năng gây ra bởi sự phát triển não không bình thường, bao gồm nhưng không bị giới hạn ở người trải qua các rối loạn tự kỷ và phổ tự kỷ, hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy, hội chứng Rett, hội chứng Angelman, xơ cứng củ, hội chứng Down và các dạng thiếu năng trí tuệ khác.

Sáng chế còn đề cập đến các dược phẩm chứa lượng có hiệu quả của hợp chất đã nêu và chất mang dược dụng. Các dược phẩm này hữu dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn. Sáng chế bao gồm hợp chất được đề xuất làm tiền dược chất, hydrat, muối, đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp dược dụng của nó.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các chi tiết về sáng chế được nêu trong phần mô tả dưới đây. Mặc dù trong thực tế hoặc để kiểm tra sáng chế có thể sử dụng các phương pháp và nguyên liệu giống hoặc tương

đương với các phương pháp và nguyên liệu được mô tả trong đây, các phương pháp và nguyên liệu minh họa được mô tả tại đây. Các tính năng, mục đích và các lợi ích khác của sáng chế được mô tả rõ ràng trong phần mô tả và trong yêu cầu bảo hộ. Trong bản mô tả và các yêu cầu bảo hộ này, các dạng số ít cũng bao hàm các dạng số nhiều trừ khi có quy định cụ thể khác. Nếu không có quy định khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng ở đây có nghĩa thông thường như được hiểu bởi những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực mà sáng chế thuộc lĩnh vực đó. Tất cả các sáng chế và công bố đơn được trích dẫn trong bản mô tả này được kết hợp ở đây bằng cách tham chiếu với toàn bộ nội dung của nó.

Định nghĩa

Các từ số ít được sử dụng trong sáng chế để dùng để chỉ một hoặc nhiều hơn một (tức là, chỉ ít nhất là một) đối tượng ngữ pháp được nhắc đến. Ví dụ, "thành phần" có nghĩa là một thành phần hoặc nhiều hơn một thành phần.

Thuật ngữ "và/hoặc" được sử dụng trong sáng chế có nghĩa là "và" hoặc "hoặc" nếu không có quy định khác.

Thuật ngữ "tùy ý được thế" được hiểu rằng có nghĩa là gốc hóa học được nêu (tức là, nhóm alkyl) có thể (nhưng không buộc phải) liên kết với các phần tử thế khác (tức là nguyên tử khác loại). Ví dụ, nhóm alkyl mà tùy ý được thế có thể là chuỗi alkyl no hoàn toàn (tức là hydrocacbon tinh khiết). Theo cách khác, nhóm alkyl tùy ý được thế này có thể có các phần tử thế khác với hydro. Ví dụ, nó có thể, ở điểm bất kỳ trên chuỗi được gắn với nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, hoặc phần tử thế khác được mô tả ở đây. Do đó, thuật ngữ "tùy ý được thế" có nghĩa là gốc hóa học được nêu có khả năng chứa các nhóm chức khác, nhưng không nhất thiết phải có các nhóm chức khác bất kỳ. Các phần tử thế phù hợp được sử dụng trong thay thế tùy chọn của các nhóm được mô tả bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, halogen, oxo, CN, -COOH, -CH₂CN, -O-C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkyl, -OC₁-C₆alkenyl, -OC₁-C₆alkynyl, -C₁-C₆alkenyl, -C₁-C₆alkynyl, -OH, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)C₁-C₆alkyl, -C(O)C₁-C₆alkyl, -OC(O)OC₁-C₆alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆alkyl), N(C₁-C₆alkyl)₂, -NHC(O)C₁-C₆alkyl, -C(O)NHC₁-C₆alkyl, -S(O)₂-C₁-C₆alkyl, -S(O)NHC₁-C₆alkyl, và S(O)N(C₁-C₆alkyl)₂.

Nếu không được xác định cụ thể, thuật ngữ "aryl" dùng để chỉ các nhóm hydrocacbon thơm, có vòng mà có 1 đến 2 vòng thơm, bao gồm các nhóm một vòng hoặc hai vòng chẳng hạn như phenyl, biphenyl hoặc naphtyl có hai vòng thơm (hai vòng, v.v.), các vòng thơm này của nhóm aryl có thể được gắn ở một điểm (ví dụ, biphenyl), hoặc được ngưng tụ (ví dụ, naphtyl). Nhóm aryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, ví dụ, 1 đến 5 phần tử thế, ở điểm gắn kết bất kỳ. Các phần tử thế có tính chất minh họa bao

gồm, nhưng không bị giới hạn ở, -H, -halogen, -O-C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkyl, -OC₁-C₆alkenyl, -OC₁-C₆alkynyl, -C₁-C₆alkenyl, -C₁-C₆alkynyl, -OH, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)C₁-C₆alkyl, -C(O)C₁-C₆alkyl, -OC(O)OC₁-C₆alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆alkyl), N(C₁-C₆alkyl)₂, -S(O)₂-C₁-C₆alkyl, -S(O)NHC₁-C₆alkyl, và S(O)N(C₁-C₆alkyl)₂. Chính các phần tử thế cũng có thể tùy ý được thế. Ngoài ra, khi chứa hai vòng được ngưng tụ, các nhóm aryl được xác định ở đây có thể có vòng no một phần hoặc không no được ngưng tụ với vòng no hoàn toàn. Các hệ vòng có tính chất minh họa của các nhóm aryl này bao gồm indanyl, indenyl, tetrahydronaphthalenyl, và tetrahydrobenzoannulenyl.

Nếu không được xác định cụ thể, "heteroaryl" có nghĩa là gốc thơm một vòng hóa trị một có 5 đến 10 nguyên tử của vòng hoặc gốc thơm đa vòng, chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N, O, hoặc S, các nguyên tử của vòng còn lại là C. Heteroaryl như được xác định ở đây cũng có nghĩa là nhóm heteroaromatic hai vòng trong đó nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S. Gốc thơm tùy ý được thế độc lập với một hoặc nhiều phần tử thế được mô tả ở đây. Các ví dụ bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, furyl, thienyl, pyrrolyl, pyridyl, pyrazolyl, pyrimidinyl, imidazolyl, pyrazinyl, indolyl, thiophen-2-yl, quinolyl, benzopyranyl, thiazolyl, và các dẫn xuất của nó. Ngoài ra, khi chứa hai vòng được ngưng tụ, các nhóm aryl được xác định ở đây có thể có vòng no một phần hoặc không no được ngưng tụ với vòng no hoàn toàn. Các hệ vòng có tính chất minh họa của các nhóm heteroaryl này bao gồm indolinyl, indolinonyl, dihydrobenzothiophenyl, dihydrobenzofuran, chromanyl, thiochromanyl, tetrahydroquinolinyl, dihydrobenzothiazin, và dihydrobenzoxanyl.

"C₁-C₃ alkyl" dùng để chỉ hydrocacbon no mạch thẳng hoặc phân nhánh có 1-3 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về nhóm C₁-C₃alkyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, metyl, etyl, propyl và isopropyl.

"C₁-C₅ alkyl" dùng để chỉ hydrocacbon no mạch thẳng hoặc phân nhánh có 1-5 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về nhóm C₁-C₅alkyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, isopropyl, isobutyl, sec-butyl và tert-butyl, isopentyl và neopentyl.

Alkyl thường là alkyl thấp, hoặc C₁-C₆ alkyl. Các ví dụ về nhóm C₁-C₆ alkyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, isopropyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, isopentyl, neopentyl, và isohexyl.

Halogen hoặc "halo" dùng để chỉ flo, clo, brom và iot.

"Alkylene" như được xác định ở đây dùng để chỉ các nhóm có công thức chung - (CH₂)_n- trong đó n là số nguyên từ 1 đến 6. Các ví dụ phù hợp về các nhóm alkylene bao gồm metylene, etylene, và propylene.

“Alkenyl” dùng để chỉ hydrocacbon no mạch thẳng hoặc phân nhánh chứa 2-12 nguyên tử cacbon. Nhóm “alkenyl” chứa ít nhất một liên kết đôi trong mạch. Các ví dụ về các nhóm alkenyl bao gồm etenyl, propenyl, n-butenyl, iso-butenyl, pentenyl, hoặc hexenyl.

“Alkynyl” dùng để chỉ hydrocacbon no mạch thẳng hoặc phân nhánh chứa 2-12 nguyên tử cacbon. Nhóm “alkynyl” chứa ít nhất một liên kết ba trong mạch. Các ví dụ về nhóm alkynyl bao gồm etynyl, propargyl, n-butynyl, iso-butynyl, pentynyl, hoặc hexynyl.

Thuật ngữ “haloalkyl” dùng để chỉ các mạch hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh có 1-5 nguyên tử cacbon được thay thế ít nhất là một trong cacbon bằng nhóm halogen chẳng hạn như flo, clo, brom, iot. Các nhóm haloalkyl như được xác định ở đây bao gồm không giới hạn ở triflometyl, tribrommetyl, và 1,1,1-trifloetyl.

Thuật ngữ “hydroxyalkyl” dùng để chỉ các hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh có 1-5 nguyên tử cacbon được thay thế ít nhất một cacbon bằng nhóm hydroxyl.

Thuật ngữ “-alkylaryl” dùng để chỉ các nhóm aryl được liên kết với C1-C6alkyl liền kề trong đó cầu nối nằm ở đầu alkyl. Theo đó, các nhóm chẳng hạn như benzyl, phenyletyl, hoặc mesitylenyl là các đại diện có tính chất minh họa về alkylaryl theo sáng chế.

“Xycloalkyl” nghĩa là vòng cacbon no một vòng có 3-18 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về nhóm xycloalkyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptanyl, xyclooctanyl, norboranyl, norborenyl, bixyclo[2.2.2]octanyl, hoặc bixyclo[2.2.2]octenyl.

Thuật ngữ “heteroxyclyl” hoặc “heteroxycloalkyl” hoặc “đi vòng” dùng để chỉ các vòng một vòng có cacbon và nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, nitơ, hoặc lưu huỳnh và trong đó không có electron π chuyển vị nào (tính thơm) được tham gia trong số cacbon trong vòng hoặc các nguyên tử khác loại; vòng heteroxyclyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, oxetanyl, azetadinyl, tetrahydrofuranyl, pyrrolidinyl, oxazolinyl, oxazolidinyl, thiazolinyl, thiazolidinyl, pyranlyl, thiopyranlyl, tetrahydropyranlyl, dioxalinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S-oxit, thiomorpholinyl S-dioxit, piperazinyl, azepinyl, oxepinyl, diazepinyl, tropanyl, và homotropanyl.

“Vòng spiro” có nghĩa là các hệ vòng hai vòng có cả hai vòng được nối với nhau qua nguyên tử đơn. Vòng này có thể khác về kích thước và bản chất, hoặc giống về kích thước và bản chất. Các ví dụ bao gồm spiropentan, spirohexan, spiroheptan, spirooctan, spirononan, hoặc spirodecen.

Sáng chế cũng bao gồm các dược phẩm chứa lượng có hiệu quả của hợp chất đã nêu và chất mang dược dụng. “Các muối dược dụng” có tính chất minh họa bao gồm, ví dụ,

muối tan được trong nước và muối không tan trong nước, chẳng hạn như muối axetat, amsonat (4,4-diaminostilben-2,2-disulfonat), benzenesulfonat, benzonat, bicarbonat, bisulfat, bitartrat, borat, bromua, butyrat, canxi, canxi edetat, camsylat, cacbonat, clorua, xitrat, clavulariat, dihydroclorua, edetat, edisylat, estolat, esylat, fiunarat, gluceptat, gluconat, glutamat, glycollylarsanilat, hexaflorophosphat, hexylresorxinat, hydrabamin, hydrobromua, hydroclorua, hydroxynaphthoat, iodua, isothionat, lactat, lactobionat, laurat, magie, malat, maleat, mandelat, mesylat, metylbromua, metylnitrat, metylsulfat, mucat, napsylat, nitrat, muối amoni N-metylglucamin, 3-hydroxy-2-naphthoat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat (1,1-metene-bis-2-hydroxy-3-naphthoat, einbonat), pantothenat, phosphat/diphosphat, picrat, polygalacturonat, propionat, p-toluensulfonat, salixylat, stearat, subaxetat, succinat, sulfat, sulfosalixylat, suramat, tannat, tartrat, teoclat, tosylat, triethiodua, và valerat.

Thuật ngữ "cation kim loại hóa trị một" dùng để chỉ yếu tố nguyên tử mà tích điện dương (các nguyên tử mà có nhiều proton hơn electron do chúng bị mất electron). Các ví dụ về cation kim loại gồm, không giới hạn ở, kim loại hóa trị một và á kim trong bảng tuần hoàn hóa học. Các cation kim loại này bao gồm các kim loại kiềm hóa trị một chẳng hạn như Li, K, Na, Rb, hoặc Cs, kim loại chuyển tiếp hóa trị một chẳng hạn như Cu, Au, hoặc Ag.

Thuật ngữ "đồng phân lập thể" dùng để chỉ tập hợp gồm các hợp chất mà có cùng số nguyên tử và loại nguyên tử và chung khả năng kết nối liên kết giống nhau giữa các nguyên tử này, nhưng khác về cấu trúc ba chiều. Thuật ngữ "đồng phân lập thể" dùng để chỉ thành viên bất kỳ trong số tập hợp các hợp chất này.

Thuật ngữ "các đồng phân không đối quang" dùng để chỉ tập hợp các đồng phân lập thể mà không thể siêu chồng khít nhau bằng cách quay quanh các liên kết đơn. Ví dụ, các liên kết đôi cis- và trans-, phân tử thể endo- và exo- trên các hệ vòng hai vòng, và các hợp chất có nhiều trung tâm lập thể với các cấu hình tương ứng khác nhau được xem là đồng phân không đối quang. Thuật ngữ "đồng phân không đối quang" dùng để chỉ thành viên bất kỳ trong tập hợp các hợp chất này. Theo một số ví dụ, con đường tổng hợp có thể tạo ra diaterome đơn hoặc hỗn hợp đồng phân không đối quang. Trong một số trường hợp, các diateromer này được phân tách và trong một số trường hợp khác, liên kết lượn sóng được dùng để chỉ yếu tố cấu trúc mà trong đó cấu hình biến đổi.

Thuật ngữ "các chất đồng phân đối ảnh" dùng để chỉ cặp đồng phân lập thể mà là các ảnh qua gương không chồng khít với nhau. Thuật ngữ "chất đồng phân đối ảnh" dùng để chỉ một thành viên của cặp đồng phân lập thể này. Thuật ngữ "raxemic" dùng để chỉ hỗn hợp 1:1 của cặp chất đồng phân đối ảnh.

Thuật ngữ “chất hổ biến” dùng để chỉ tập hợp các hợp chất có cùng số nguyên tử và loại nguyên tử, nhưng khác nhau về khả năng kết nối liên kết và cân bằng với nhau. “Chất hổ biến” là một thành viên của tập hợp các hợp chất này. Thông thường là chất hổ biến đơn được nêu nhưng được hiểu là cấu trúc đơn này có nghĩa là tất cả các chất hổ biến có khả năng có thể tồn tại. Các ví dụ bao gồm hiện tượng hổ biến enol-keton. Khi keton được nêu được hiểu là cả dạng enol và keton là một phần của sáng chế.

"Đối tượng" là động vật có vú, ví dụ, người, chuột nhắt, chuột, chuột bạch, chó, mèo, ngựa, bò, lợn, hoặc động vật linh trưởng không phải người, chẳng hạn như khỉ, tinh tinh, khỉ đầu chó hoặc khỉ nâu.

"Lượng có hiệu quả" khi được sử dụng liên quan đến hợp chất là lượng có hiệu quả để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ở đối tượng như được mô tả ở đây.

Thuật ngữ "chất mang", như được sử dụng trong sáng chế, bao gồm các chất mang, tá dược và chất pha loãng và có nghĩa là nguyên liệu, thành phần hoặc chất dẫn thuốc, chẳng hạn như chất làm đầy, chất pha loãng, tá dược, dung môi rắn hoặc lỏng hoặc nguyên liệu đóng gói, tham gia vào việc mang hoặc vận chuyển dược chất từ một cơ quan, hoặc phần cơ thể, đến cơ quan khác, hoặc phần cơ thể khác của đối tượng.

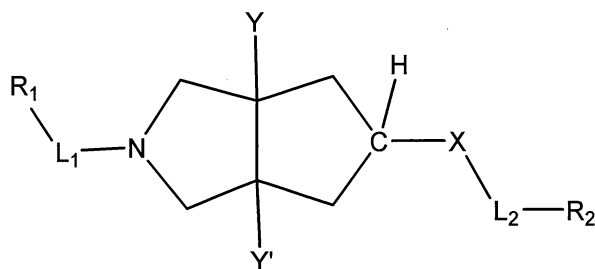
Thuật ngữ "điều trị" liên quan đến đối tượng, dùng để chỉ việc cải thiện ít nhất một triệu chứng của rối loạn của đối tượng. Việc điều trị bao gồm chữa trị, cải thiện, hoặc cải thiện ít nhất là một phần rối loạn.

Thuật ngữ "rối loạn" được dùng trong sáng chế có nghĩa là, và được sử dụng thay thế với thuật ngữ bệnh, tình trạng, hoặc đau ốm, nếu không có quy định khác.

Thuật ngữ "dùng", "việc dùng", hoặc "sự dùng" như được sử dụng trong sáng chế dùng để chỉ việc dùng trực tiếp hợp chất đã nêu hoặc muối dược dụng của hợp chất đã nêu hoặc dược phẩm cho đối tượng, hoặc dùng dẫn xuất hoặc chất tương tự tiền dược chất của hợp chất hoặc muối dược dụng của hợp chất hoặc dược phẩm cho đối tượng, mà có thể tạo thành lượng đương lượng của hợp chất hoạt tính với cơ thể của đối tượng.

Thuật ngữ "tiền dược chất," như được sử dụng trong sáng chế, có nghĩa là hợp chất mà có thể chuyển đổi in vivo bằng các phương tiện trao đổi chất (ví dụ, bằng cách thủy phân) với hợp chất đã nêu. Ngoài ra, như được sử dụng ở đây, tiền dược chất là dược chất mà không có hoạt tính trong cơ thể, nhưng được chuyển hóa trong cơ thể thông thường là trong khi hấp thu hoặc sau khi hấp thu từ đường tiêu hóa thành hợp chất có hoạt tính. Việc chuyển đổi tiền dược chất thành hợp chất có hoạt tính trong cơ thể có thể được tiến hành theo hóa học hoặc sinh học (tức là, sử dụng enzym).

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



(I)

và muối, tiền dược chất, solvat, hydrat, chất hồ biến, hoặc chất đồng phân lập thể được dùng của chúng, trong đó R₁, R₂, L₁, L₂, X, Y, và Y' được mô tả ở trên.

Theo một phương án, các hợp chất có công thức (I), R₁ là aryl hoặc heteroaryl, mỗi gốc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm OH, halogen, OR₁₀, SH, SR₁₀, NH₂, NHR₁₀ và NHCOR₁₀.

Theo phương án khác, trong đó R₁ là aryl được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm OH, OR₁₀, SH, SR₁₀, NH₂, NHR₁₀ và NHCOR₁₀.

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức (I), Y và Y' là hydro.

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức (I), Y và Y' là halogen. Theo các phương án khác, các hợp chất có công thức (I), Y và Y' là flo.

Theo phương án khác, các hợp chất L₂ là liên kết.

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức (I), n là 1.

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức (I), n là 2.

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức (I), R₂ là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen, OH, OR₁₀, CN, NH₂, NHR₁₀, N(R₁₀)(R₁₀'), SH, SR₁₀, SOR₁₀, SO₂R₁₀, SO₂NHR₁₀, SO₂N(R₁₀)(R₁₀'), CONH₂, CONR₁₀, CON(R₁₀)(R₁₀').

Theo phương án khác, R₂ là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều halogen.

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức (I), L₁ là C₁-C₅ alkyl phân nhánh được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm OH, OR₁₀, NH₂, NHR₁₀, và N(R₁₀)(R₁₀') với điều kiện không nhiều hơn một nguyên tử oxy hoặc nitơ được gắn vào cacbon bất kỳ của L₁.

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức (I), L₁ là C₁-C₅ alkyl mạch thẳng được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm OH, OR₁₀, NH₂, NHR₁₀, và N(R₁₀)(R₁₀') với điều kiện không nhiều hơn một nguyên tử oxy hoặc nitơ được gắn vào cacbon bất kỳ của L₁.

Các phương án khác theo sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) trong đó L_1 là C_1 - C_5 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh được thế bằng OH.

Theo một số phương án, các hợp chất có công thức (I), L_1 là $-C(O)-C_1-C_3$ alkylenyl-.

Theo các phương án khác, các hợp chất có công thức (I), L_2 là C_1 - C_5 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh không được thế.

Theo một số phương án, các hợp chất có công thức (I), L_2 là $-CH_2-$.

Theo các phương án khác, sáng chế mô tả các hợp chất có công thức (I) trong đó X là O.

Theo một số phương án, các hợp chất có công thức (I), X là S.

Theo các phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 là aryl hoặc heteroaryl, cả hai tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm OH và halogen.

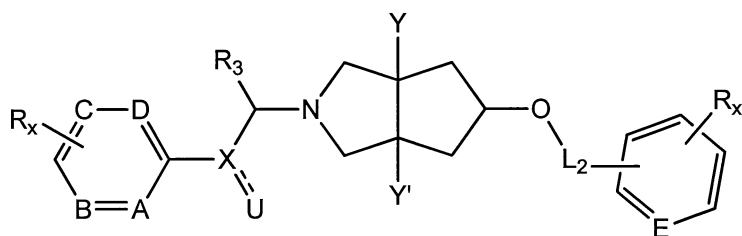
Theo các phương án khác, các hợp chất có công thức (I), R_1 là phenyl được thế bằng OH và halogen.

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức (I), R_1 là heteroaryl hai vòng được thế bằng OH và halogen.

Theo một số phương án, sáng chế còn bao gồm các hợp chất có công thức (I) trong đó nguyên tử hydro bất kỳ có thể được thay thế bằng nguyên tử đơteri.

Theo các phương án khác, các chất hỗn hợp các hợp chất có công thức (I) cũng được mô tả.

Các phương án khác của Công thức (I) đề cập đến hợp chất có công thức (Ia):



(Ia)

trong đó:

A, B, C, D, và E độc lập là N hoặc CR_x ;

----- là liên kết đôi tùy chọn;

X là CH hoặc C;

U là OH hoặc O;

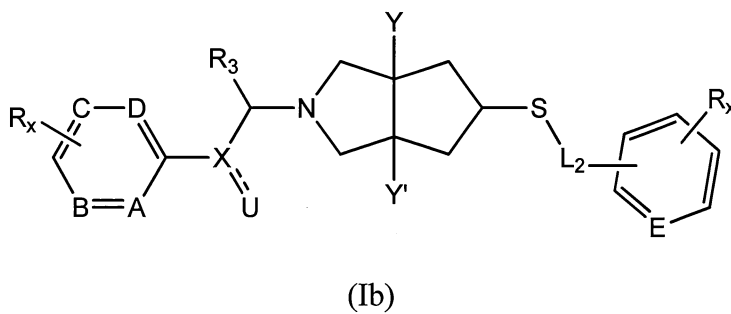
Y và Y' độc lập là H, halogen, hoặc C₁-C₆ alkyl;

R₃ là H;

mỗi R_x độc lập là H, C₁-C₆ alkyl, halogen, -OH, -NHS(O)₂R₁₀, hoặc -OC₁-C₆ alkyl; và

L₂ là liên kết hoặc (CH₂)_n, trong đó n là 1 hoặc 2.

Theo các phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có công thức (Ib):



trong đó:

A, B, C, D, và E độc lập là N hoặc CR_x;

----- là liên kết đôi tùy chọn;

X là CH hoặc C;

U là OH hoặc O;

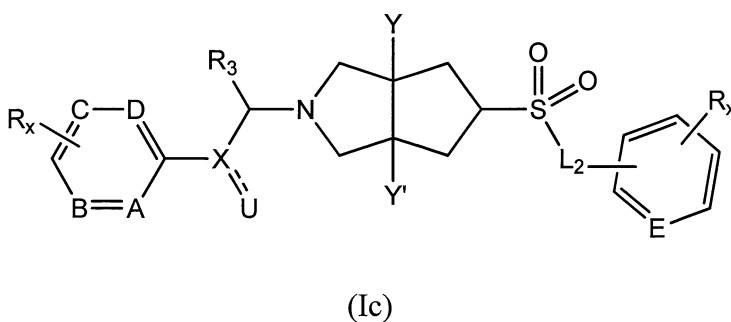
Y và Y' độc lập là H, halogen, hoặc C₁-C₆ alkyl;

R₃ là H;

mỗi R_x độc lập là H, C₁-C₆ alkyl, halogen, -OH, -NHS(O)₂R₁₀, hoặc -OC₁-C₆ alkyl; và

L₂ là (CH₂)_n, trong đó n là 0, 1 hoặc 2.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất được mô tả ở đây có công thức (Ic):



A, B, C, D, và E độc lập là N hoặc CR_x;

----- là liên kết đôi tùy chọn;

X là CH hoặc C;

U là OH hoặc O;

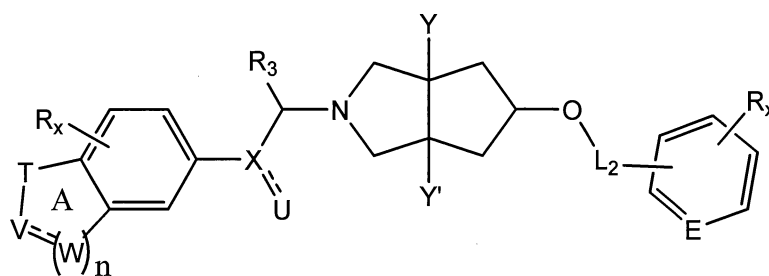
Y và Y' độc lập là H, halogen, hoặc C₁-C₆ alkyl;

R₃ là H;

mỗi R_x độc lập là H, C₁-C₆ alkyl, halogen, -OH, -NHS(O)₂R₁₀, hoặc -OC₁-C₆ alkyl; và

L₂ là liên kết hoặc (CH₂)_n, trong đó n là 1 hoặc 2.

Theo phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có công thức (Id):



(Id)

trong đó:

----- là liên kết đôi tùy chọn mà cho phép vòng A là no hoàn toàn hoặc một phần;

E độc lập là N hoặc CR_x;

T là O, S, NR_y, C=O, hoặc C(R_x)_n;

V là O, S, N, NR_y, C=O, hoặc C(R_x)_n;

mỗi W độc lập được chọn từ O, S, C=O, N, NR_y hoặc C(R_x)_n;

X là CH hoặc C;

U là OH hoặc O;

Y và Y' độc lập là H, halogen, hoặc C₁-C₆ alkyl;

R₃ là H;

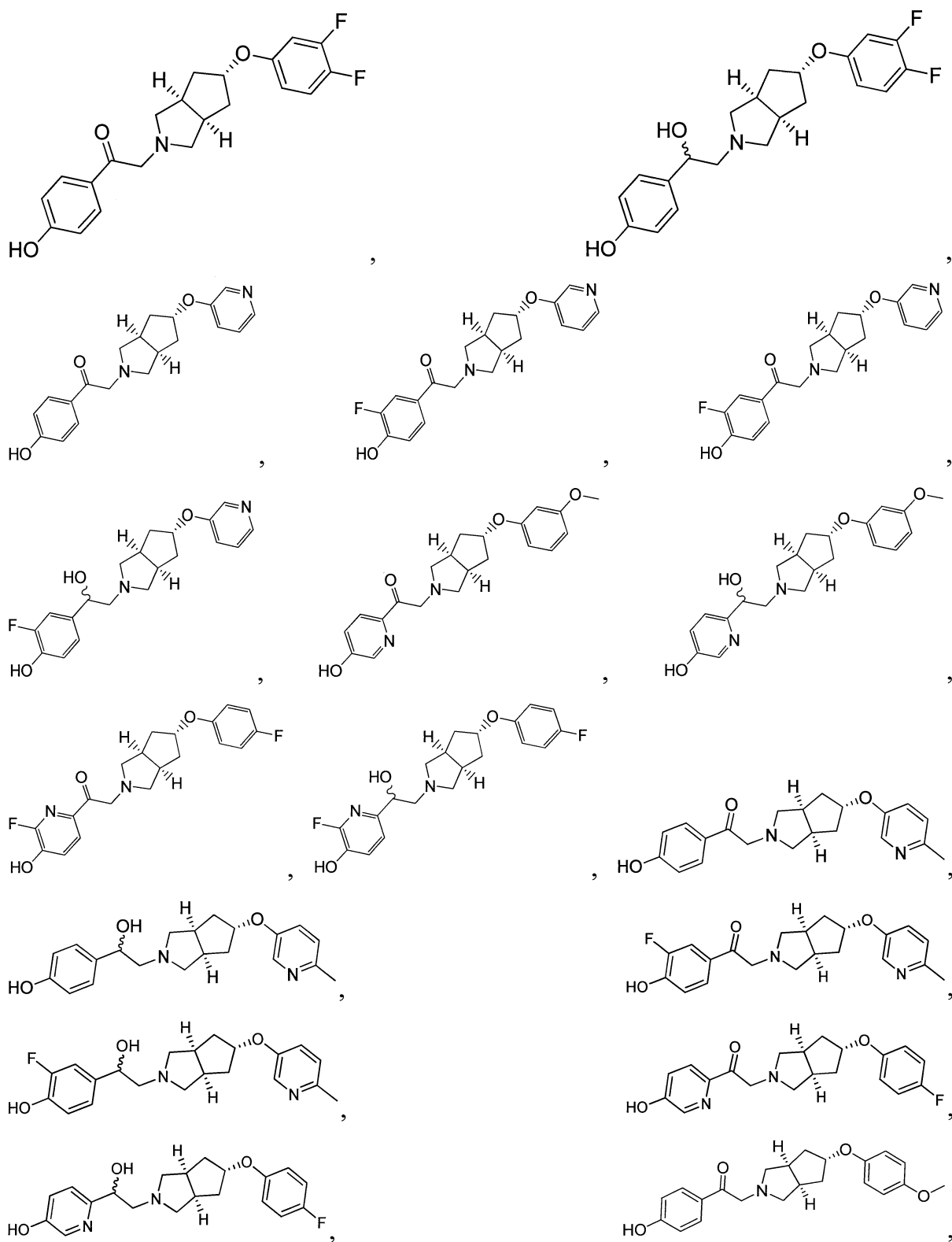
mỗi R_x độc lập là H, C₁-C₆ alkyl, halogen, -OH, hoặc -OC₁-C₆ alkyl;

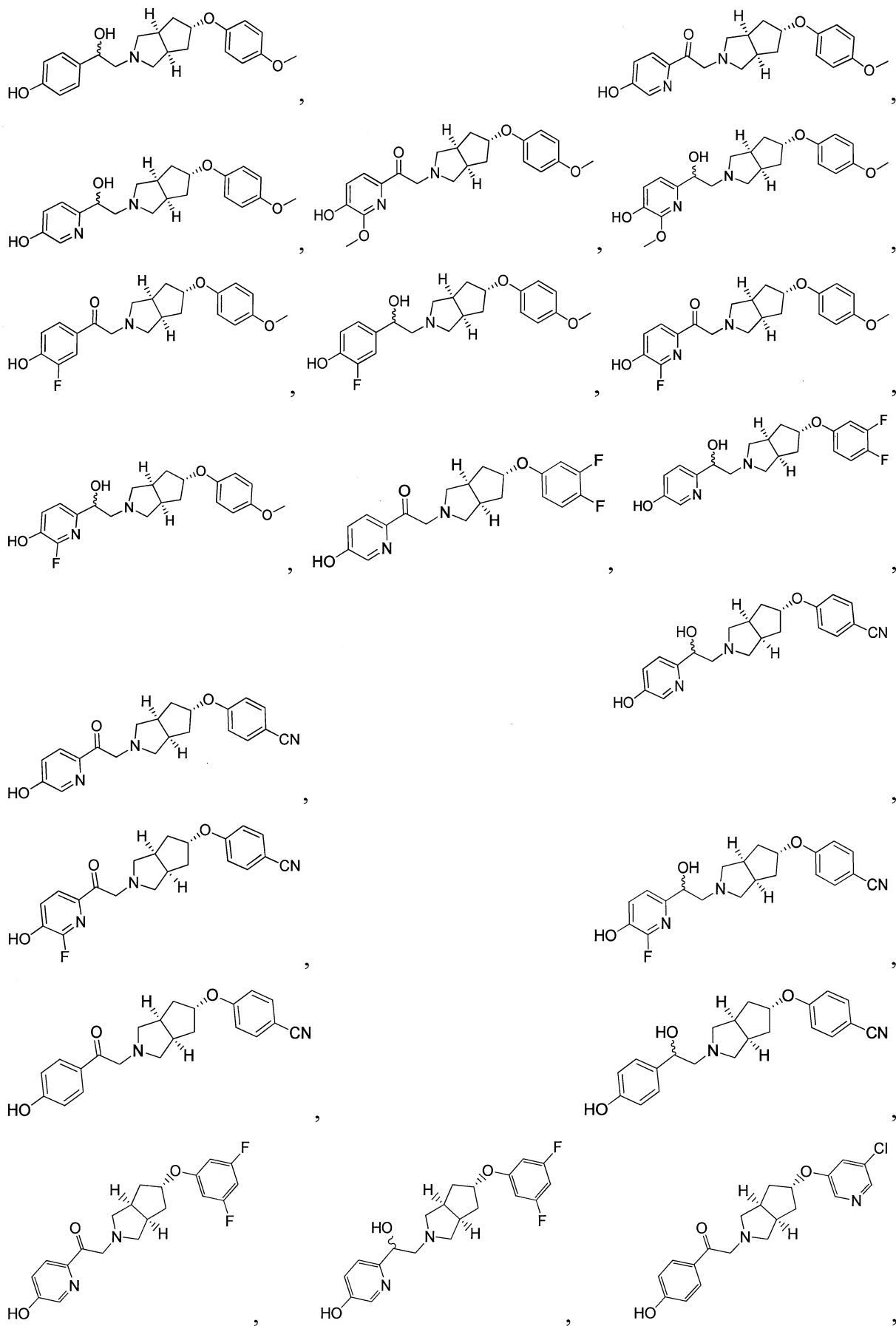
R_y là H, hoặc C₁₋₆ alkyl;

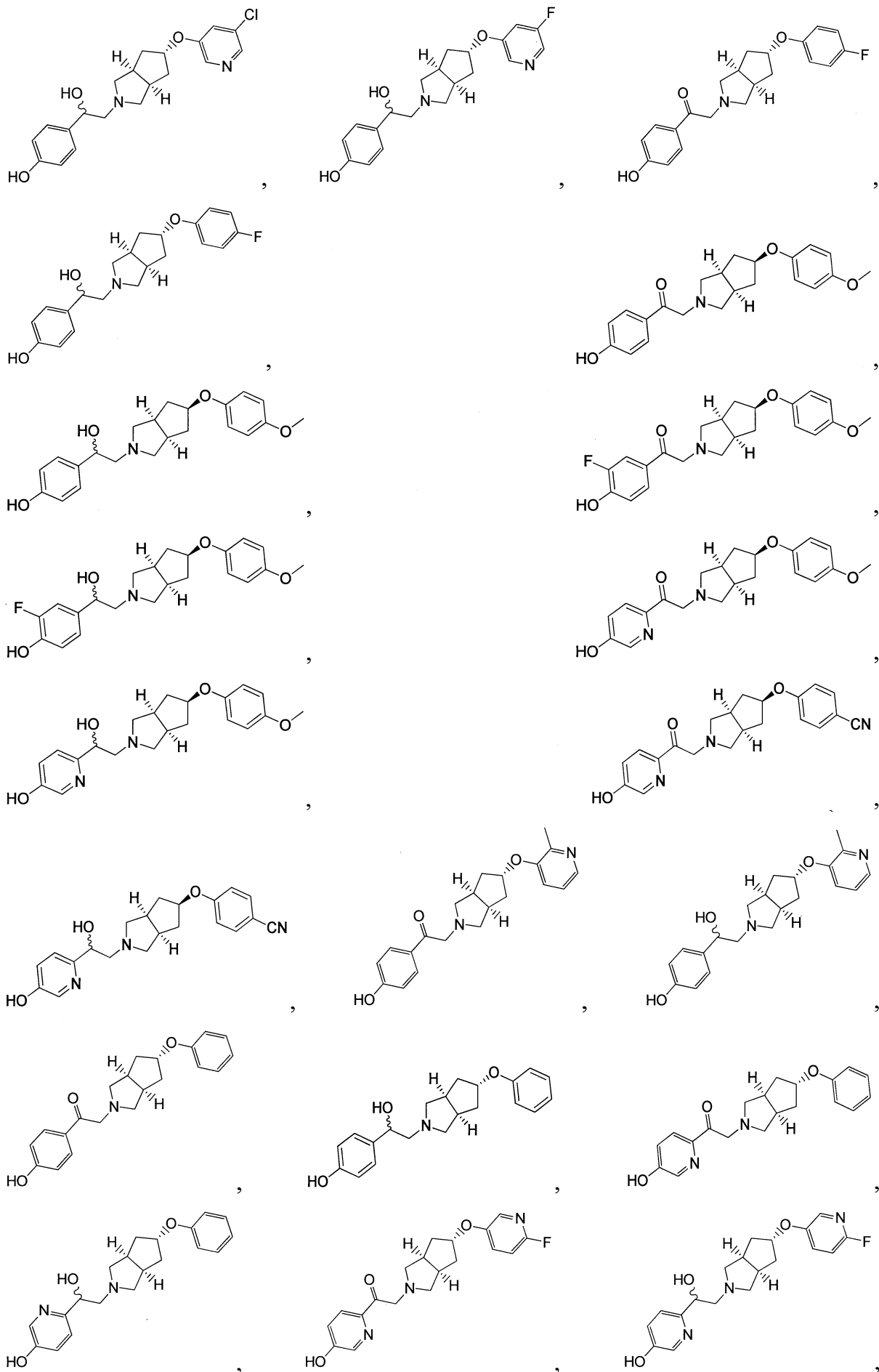
L_2 là liên kết hoặc $(CH_2)_n$; và

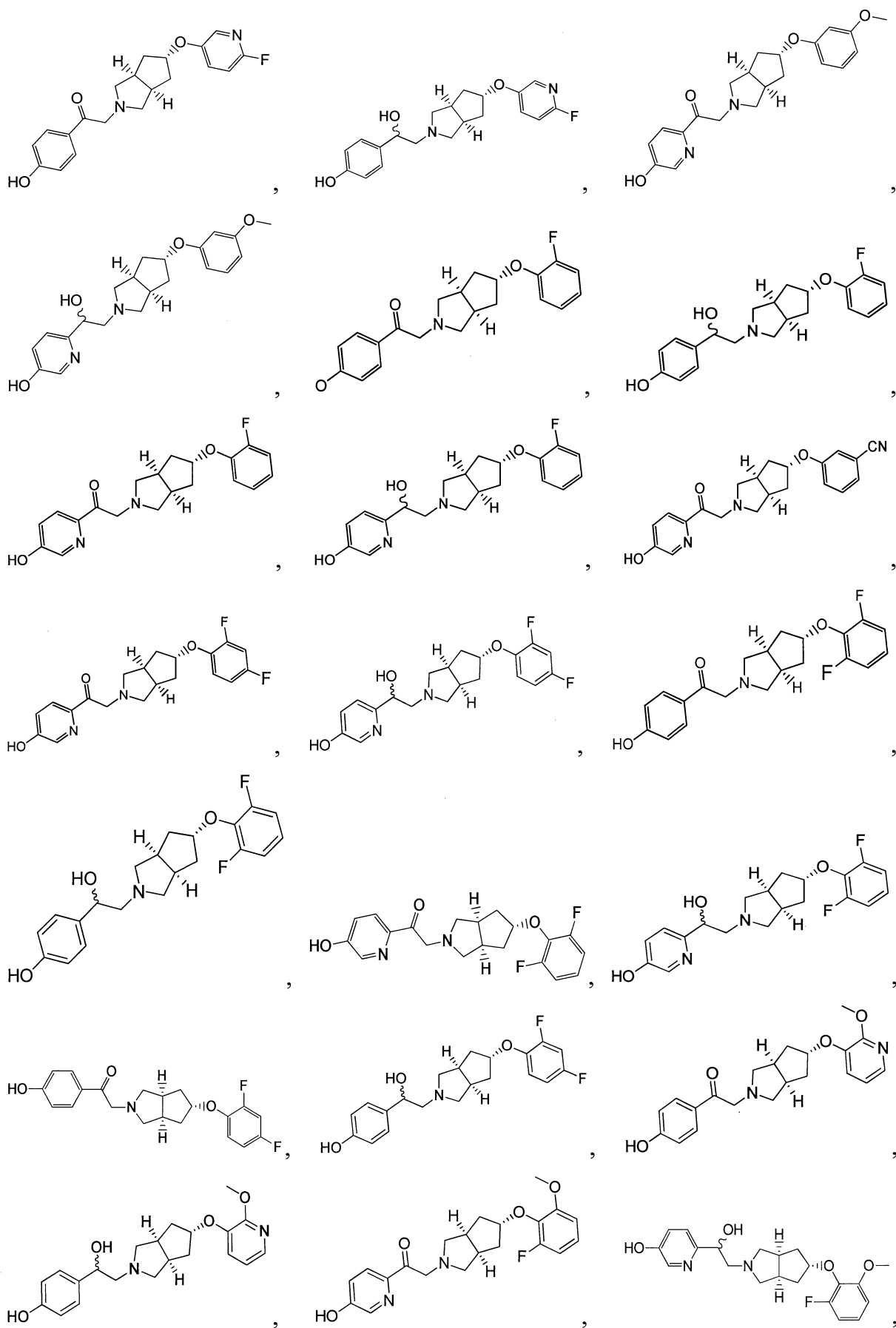
mỗi n độc lập là 1, hoặc 2.

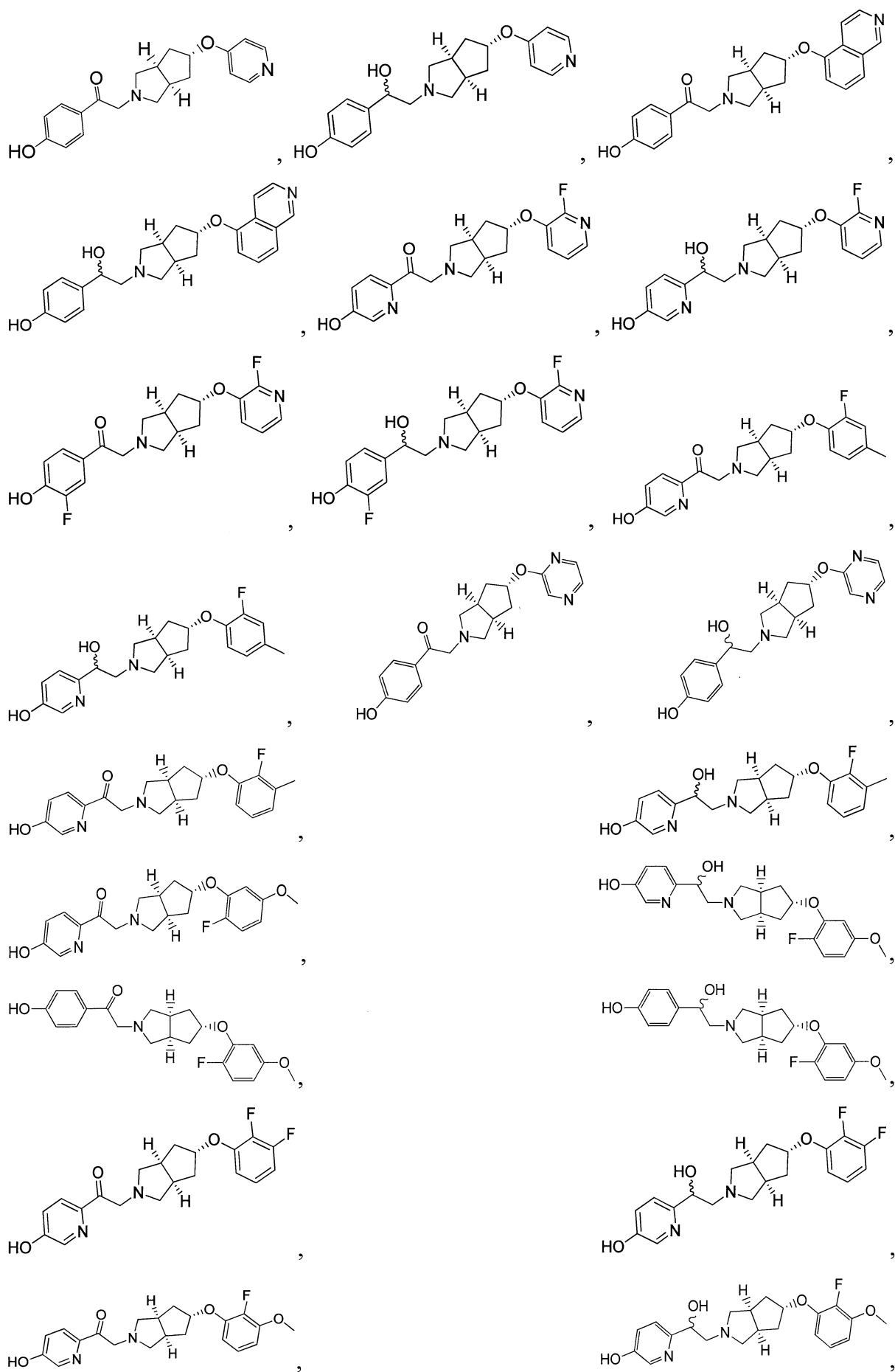
Theo phương án khác, các hợp chất minh họa có công thức (I) bao gồm:

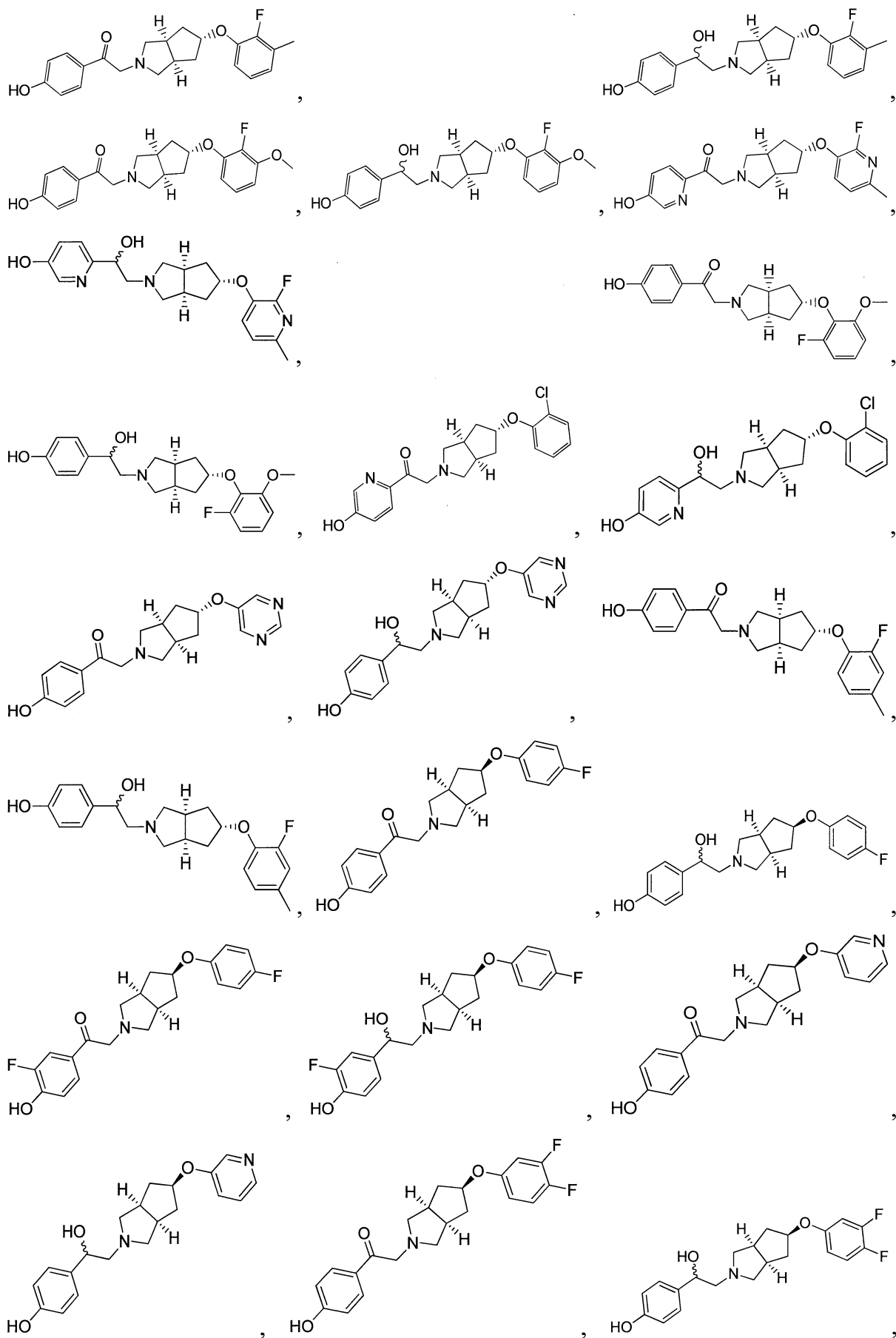


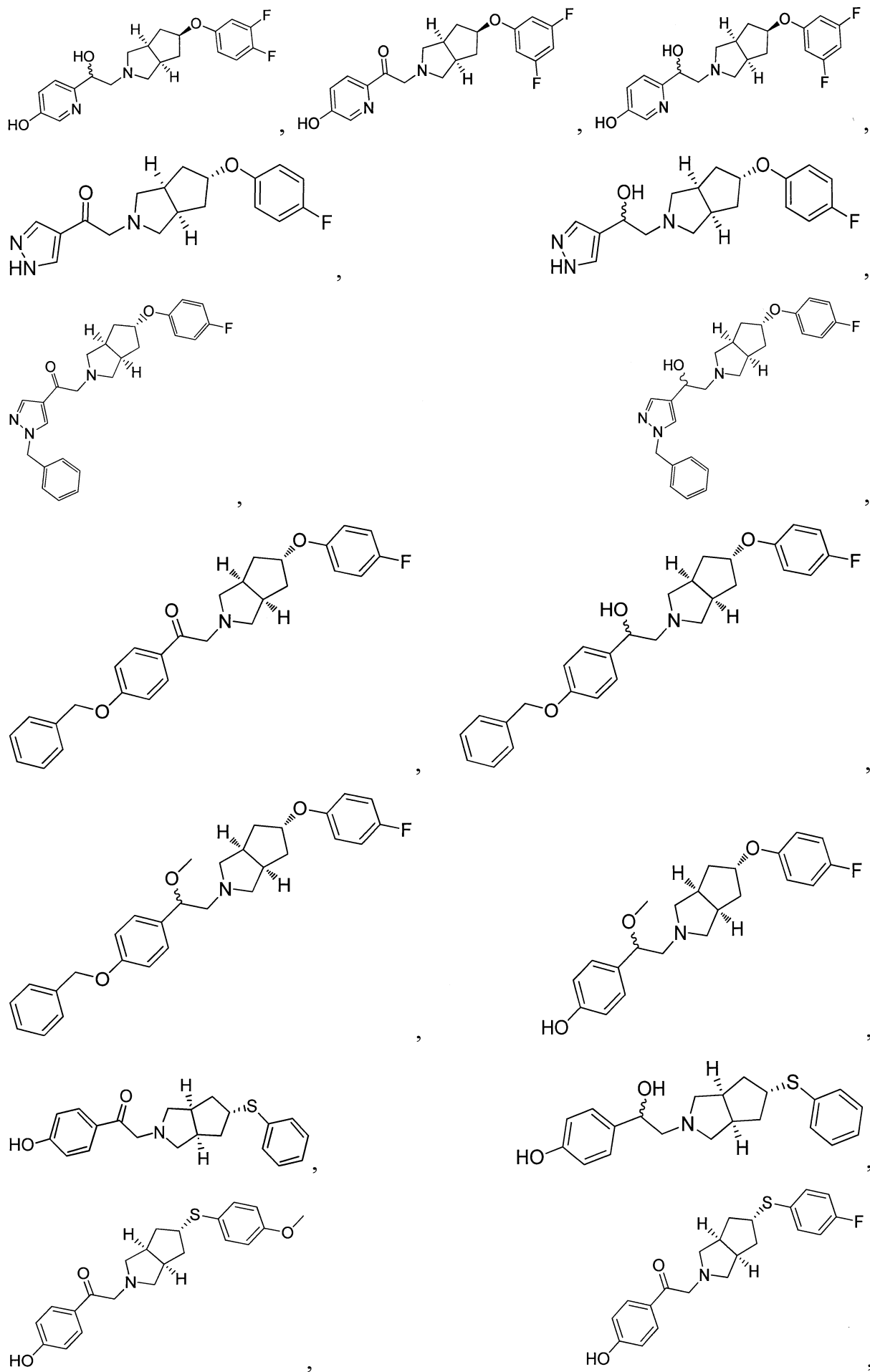


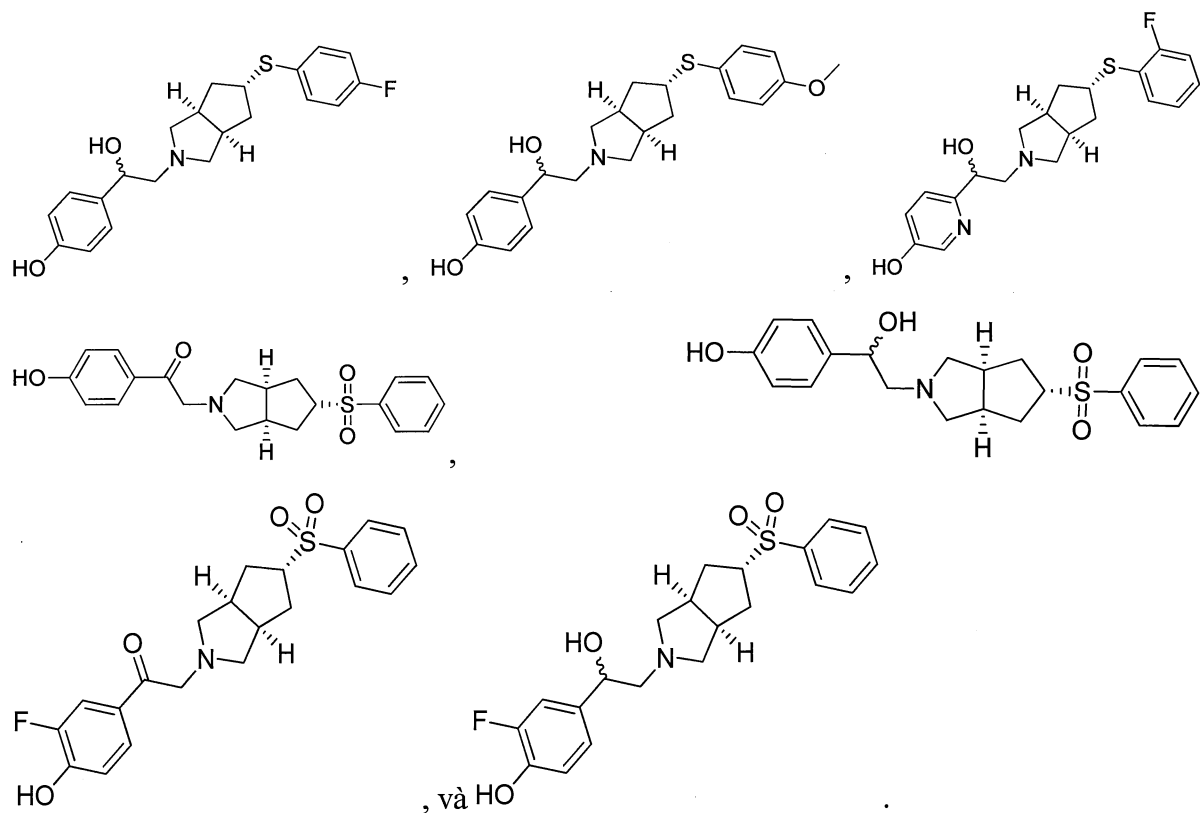












Theo phương án khác của sáng chế, các hợp chất có công thức (I) là các chất đồng phân đối ảnh. Theo một số phương án, các hợp chất là chất đồng phân đối ảnh (R). Theo các phương án khác, các hợp chất cũng có thể là chất đồng phân đối ảnh (S). Theo các phương án khác, các hợp chất có công thức (I) có thể là chất đồng phân đối ảnh (+) hoặc (-).

Phương án khác theo sáng chế là rac-4-(1-hydroxy-2-((3aR,5s,6aS)-5-phenoxyhexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)ethyl)phenol hoặc muối được dụng của nó.

Phương án khác theo sáng chế là 6-((S)-1-hydroxy-2-((3aR,5R,6aS)-5-phenoxyhexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)ethyl)pyridin-3-ol hoặc muối được dụng của nó.

Phương án khác theo sáng chế là 6-((R)-1-hydroxy-2-((3aR,5S,6aS)-5-phenoxyhexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)ethyl)pyridin-3-ol hoặc muối được dụng của nó.

Phương án khác theo sáng chế là rac-6-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-flophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyethyl)pyridin-3-ol hoặc muối được dụng của nó.

Phương án khác theo sáng chế là 6-((S)-2-((3aR,5R,6aS)-5-(2-flophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyethyl)pyridin-3-ol hoặc muối được dụng của nó.

Phương án khác theo sáng chế là 6-((R)-2-((3aR,5S,6aS)-5-(2-flophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyetyl)pyridin-3-ol hoặc muối được dụng của nó.

Phương án khác theo sáng chế là rac-6-(2-((3aR,5s,6aS)-5-((2-flopyridin-3-yl)oxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyetyl)pyridin-3-ol hoặc muối được dụng của nó.

Phương án khác theo sáng chế là 6-((S)-2-((3aR,5R,6aS)-5-((2-flopyridin-3-yl)oxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyetyl)pyridin-3-ol hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh thần kinh, và chức năng não không bình thường, và/hoặc rối loạn cảm xúc ở đối tượng. Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm cho đối tượng cần được điều trị dùng lượng có hiệu quả của hợp chất có công thức (I) bao gồm phương án bất kỳ trong số các phương án về công thức (I) được mô tả ở đây. Phương pháp này cũng có thể bao gồm cho đối tượng cần điều trị dùng được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất mà điều biến có chọn lọc hoạt tính của các thụ thể NMDA mà chứa tiểu đơn vị NR2B, mà bao gồm các thụ thể chứa hai tiểu đơn vị NR2B hoặc một tiểu đơn vị NR2B kết hợp với một tiểu đơn vị NR2 khác (tức là, các thụ thể NR2A/NR2B, NR2B/NR2C, hoặc NR2B/NR2D). Sáng chế cũng mô tả các cách sử dụng để trị bệnh của hợp chất này.

Một ứng dụng trị bệnh của hợp chất theo sáng chế mà điều biến hoạt tính của các thụ thể NMDA chứa NR2B là để điều trị cho các bệnh nhân mắc rối loạn trầm cảm nặng (Major Depressive Disorder-MDD, hoặc trầm cảm). Trầm cảm là sự trải qua thời gian dài nỗi buồn, sự thất vọng, hoặc cảm thấy không có giá trị đến mức độ mà làm tổn hại đáng kể chất lượng sống và khả năng hoạt động. Rối loạn trầm cảm nặng thông thường được điều trị bằng các chất ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRIs) chẳng hạn như Prozac, Zoloft và các biến thể mới, nhưng các chất này có hiệu quả giới hạn. Một lo ngại khác là ngay cả khi các được chất này có hiệu quả, việc bắt đầu tác động có thể trì hoãn 4-6 tuần hoặc dài hơn, trong suốt thời gian này bệnh nhân tăng nguy cơ tự tử. Do vậy, Cục quản lý Thuốc và Thực Phẩm đã dán cảnh báo hộp đen trên tất cả các thuốc chống trầm cảm liên quan đến nguy cơ tự tử. Điều này là cần thiết đối với các chất mới có hiệu quả chống trầm cảm cao và bắt đầu tác động nhanh hơn.

Theo một số phương án, bệnh thần kinh được chọn từ bệnh Parkinson, bệnh Huntington, xơ cứng teo cơ một bên, đa xơ cứng, hoặc rối loạn co giật.

Việc ứng dụng trị bệnh khác của hợp chất theo sáng chế mà điều biến hoạt tính của các thụ thể NMDA chứa NR2B là để điều trị cho các bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer.

Theo một hoặc nhiều phương án, chức năng của não khác thường được chọn từ các rối loạn phổ tự kỷ và tự kỷ, hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy, xơ cứng củ, hội chứng Down hoặc các dạng chậm phát triển tâm thần khác.

Rối loạn cảm xúc có thể được chọn từ rối loạn lưỡng cực, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, hoặc các rối loạn lo âu khác. Các rối loạn lo âu khác bao gồm rối loạn lo lắng thông thường, rối loạn lo sợ xã hội, rối loạn ám ảnh và hoảng sợ.

Ứng dụng trị bệnh khác của hợp chất theo sáng chế là trong điều trị tâm thần phân liệt. Tâm thần phân liệt là rối loạn tâm thần suy nhược bao gồm ba miền triệu chứng: triệu chứng dương tính (ảo giác, hoang tưởng), triệu chứng âm tính (cách ly xã hội), và triệu chứng nhận thức (giảm mạnh khả năng nhận thức). Tâm thần phân liệt thông thường là xuất hiện ở tuổi trưởng thành sớm với sự xuất hiện các triệu chứng dương tính; tuy nhiên, sự thiếu hụt nhận thức mạn tính ngăn cản bệnh nhân khôi phục các hoạt động bình thường sau khi khởi phát các triệu chứng ban đầu và phần lớn là nguyên nhân của sự tàn tật suốt đời.

Với vai trò cơ bản của các thụ thể NMDA chứa NR2B trong chức năng não (xem nội dung ở trên), có nhiều ứng dụng trị bệnh khác đối với các hợp chất theo sáng chế mà điều biến hoạt tính của các thụ thể NMDA chứa NR2B. Các hợp chất theo sáng chế có thể cải thiện chức năng nhận thức trong các cá thể trải qua thiếu hụt nhận thức ngoài tâm thần phân liệt, bao gồm nhưng không bị giới hạn ở những người mắc bệnh Alzheimer. Các hợp chất này cũng có thể được sử dụng để điều trị hội chứng trầm cảm sau chấn thương. Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị cho các cá nhân mắc rối loạn chức năng thần kinh, bao gồm nhưng không bị giới hạn ở những người mắc bệnh Parkinson, bệnh Huntington, xơ cứng teo cơ một bên, đa xơ cứng, và rối loạn co giật. Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị cho các cá nhân mắc rối loạn cảm xúc ngoài trầm cảm, bao gồm nhưng không bị giới hạn ở những người mắc rối loạn lưỡng cực, rối loạn ám ảnh cưỡng chế và các rối loạn lo âu khác. Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị cho các cá nhân mà trải qua rối loạn chức năng gây ra bởi sự phát triển não không bình thường, bao gồm nhưng không bị giới hạn ở những người mắc hội chứng phổ tự kỷ và tự kỷ, hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy, xơ cứng củ, hội chứng Down và các dạng chậm phát triển tâm thần khác. Các hợp chất này cũng được sử dụng để điều trị chức năng não không bình thường là kết quả do nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương, tiếp xúc với các chất độc hoặc dị vật khác hoặc các chất độc có trong tự nhiên.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể cải thiện rối loạn chức năng nhận thức chẳng hạn như bệnh Alzheimer, suy giảm nhận thức mức độ nhẹ, suy giảm trí tuệ trán-thái dương (frontotemporal), suy giảm trí tuệ đa nhồi máu (multi-infarct), hoặc rối loạn chức năng nhận thức mà diễn ra sau khi đột quỵ hoặc chấn thương sọ não và có thể hữu dụng trong điều trị các tình trạng này.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể hữu dụng trong điều trị chứng đau chẳng hạn như đau thần kinh, đau sau khi chấn thương dây thần kinh hoặc tủy sống, đau sau khi tổn thương mô hoặc bong, hoặc đau có liên quan đến tiểu đường hoặc các bệnh tim mạch.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể hữu dụng trong việc điều trị trầm cảm có liên quan đến các bệnh thoái hóa thần kinh bệnh Parkinson (PD) và bệnh Alzheimer.

Các hợp chất đã nêu có thể được dùng với lượng có hiệu quả để điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn và/hoặc ngăn ngừa sự phát triển rối loạn ở đối tượng.

Các hợp chất đã nêu có thể được sử dụng qua phương thức dùng bất kỳ đối với các chất trị bệnh. Các phương thức này bao gồm việc dùng tại chỗ hoặc dùng toàn thân chẳng hạn như phương thức dùng qua đường miệng, qua mũi, ngoài đường tiêu hóa, qua da, dưới da, qua âm đạo, qua miệng, qua ruột hoặc tại chỗ. Các phương thức dùng khác bao gồm dùng dưới lưỡi, bằng cách hít và tiêm bắp.

Tùy thuộc vào phương thức dùng mong muốn, các dược phẩm theo sáng chế có thể ở dạng liều rắn, bán rắn hoặc lỏng, chẳng hạn như, ví dụ, thuốc tiêm, viên nén, thuốc đạn, viên thuốc tròn, viên nang giải phóng theo thời gian, cồn ngọt, cồn thuốc, nhũ tương, siro, dạng bột, dạng lỏng, hệ phân tán, sol khí, dạng bao phim phân tán dùng qua đường miệng hoặc tương tự, đôi khi các liều đơn vị và phù hợp với thực tế sử dụng thuốc thông thường. Tương tự, chúng cũng có thể được dùng ở dạng trong đường tĩnh mạch (cả tiêm nhanh và truyền), trong màng bụng, dưới da hoặc tiêm bắp, và tất cả các dạng sử dụng đã biết rõ với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Các dược phẩm minh họa là các viên nén và viên nang gelatin và/hoặc HPMC chứa các hợp chất theo sáng chế và chất mang dược dụng, chẳng hạn như a) chất pha loãng, ví dụ, nước tinh khiết, dầu triglyxerit, chẳng hạn như dầu thực vật hydro hóa hoặc hydro hóa một phần, hoặc hỗn hợp của nó, dầu ngô, dầu oliu, dầu hướng dương, dầu rum, dầu cá, chẳng hạn như EPA hoặc DHA, hoặc este hoặc triglyxerit của chúng hoặc hỗn hợp của chúng, axit béo omega-3 hoặc dẫn xuất của chúng, lactoza, dextroza, sucroza, mannitol, sorbitol, xenluloza, natri, saccharin, glucoza và/hoặc glyxin; b) chất làm trơn, ví dụ, silica, bột talc, axit stearic, muối magie hoặc canxi của nó, natri oleat, natri stearat, magie stearat, natri benzoat, natri axetat, natri clorua và/hoặc polyetylen glycol; đối với viên nén cũng vậy; c) chất gắn kết, ví

dụ, magie nhôm silicat, hồ tinh bột, gelatin, tragacanth, metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza, magie cacbonat, đường tự nhiên chẳng hạn như glucoza hoặc beta-lactoza, chất tạo ngọt ở ngô, gồm tự nhiên và tổng hợp chẳng hạn như acaxia, tragacanth hoặc natri alginat, sáp và/hoặc polyvinylpyrrolidon, nếu muốn; d) chất gây rã, ví dụ, tinh bột, aga, metyl xenluloza, bentonit, gồm xanthan, axit aliginic hoặc muối của nó, hoặc hỗn hợp sủi bột; e) chất hấp thụ, chất tạo màu, chất tạo mùi và chất tạo ngọt; f) chất nhũ hóa hoặc chất phân tán, chẳng hạn như Tween 80, Labrasol, HPMC, DOSS, caproyl 909, labrafac, labrafil, peceol, transcitol, capmul MCM, capmul PG-12, captex 355, geluxire, vitamin E TGPS hoặc chất nhũ hóa thích hợp khác; và/hoặc g) chất tăng cường hấp thụ của hợp chất chẳng hạn như cyclodextrin, hydroxypropyl-cyclodextrin, PEG400, PEG200.

Các dược phẩm dạng lỏng, đặc biệt là có thể tiêm, ví dụ, có thể được tạo ra bằng cách pha loãng, phân tán, v.v. Ví dụ, hợp chất đã nêu được hòa tan trong hoặc được trộn với dung môi được dụng chẳng hạn như, ví dụ, nước, nước muối, dextroza chứa nước, glyxerol, etanol, và tương tự, để từ đó tạo thành dung dịch hoặc huyền phù đẳng trương có thể tiêm. Protein chẳng hạn như albumin, các hạt chylomicron, hoặc protein huyết thanh có thể được sử dụng để hòa tan các hợp chất đã nêu.

Các hợp chất đã nêu cũng có thể được bào chế ở dạng thuốc đạn mà có thể tạo ra từ nhũ tương hoặc huyền phù béo; sử dụng polyalkylen glycol chẳng hạn như propylen glycol, làm chất mang.

Các hợp chất đã nêu cũng có thể được dùng ở dạng các hệ vận chuyển liposom, chẳng hạn như liposom đơn lớp (unilamellar vesicles) nhỏ, liposom đơn lớp lớn và liposom đa lớp (multilamellar vesicles). Các liposom có thể được tạo thành từ một loạt các phospholipit, chứa cholesterol, stearylamin hoặc phosphatidylcholin. Theo một số phương án, màng của các thành phần lipit được hydrat hóa bằng dung dịch chứa nước của dược chất để tạo thành lớp lipit bao bọc dược chất, như được mô tả trong U.S. Pat. No. 5,262,564.

Các hợp chất đã nêu cũng có thể được vận chuyển bằng cách sử dụng các kháng thể đơn dòng như các chất mang riêng lẻ mà các hợp chất đã nêu được gắn vào. Các hợp chất đã nêu cũng có thể được gắn với các polyme hòa tan làm các chất mang dược chất có thể nhắm đích. Các polyme này có thể bao gồm polyvinylpyrrolidon, pyran copolyme, polyhydroxypropylmetacrylamit-phenol, polyhydroxyetylaspanamidphenol, hoặc polyetylenoxidepolylysin được thể bằng các gốc palmitoyl. Ngoài ra, các hợp chất đã nêu có thể được gắn vào nhóm polyme phân hủy sinh học hữu dụng để đạt được giải phóng có kiểm soát của dược chất, ví dụ, axit polylactic, polyepsilon caprolacton, axit polyhydroxy butyric, polyorthoeste, polyaxetal, polydihydropyran, polyxyanoacrylat và các copolyme được liên kết chéo hoặc phong bế lưỡng cực của các hydrogel. Theo một phương án, các hợp chất đã nêu

không được liên kết cộng hóa trị với polyme, ví dụ, polyme của axit polycarboxylic, hoặc polyacrylat.

Việc dùng ngoài đường tiêu hóa có thể tiêm thông thường là được sử dụng cho tiêm và truyền dưới da, trong bắp hoặc tĩnh mạch. Có thể điều chế dịch tiêm ở các dạng thông thường, như là dung dịch lỏng hoặc huyền phù hoặc dạng rắn phù hợp để tan trong chất lỏng trước khi tiêm.

Dược phẩm có thể được điều chế theo các phương pháp trộn, tạo hạt và bao phủ thông thường, một cách lần lượt, và các dược phẩm này có thể chứa từ khoảng 0,1% đến khoảng 99%, từ khoảng 5% đến khoảng 90%, hoặc từ khoảng 1% đến khoảng 20% hợp chất đã nêu theo trọng lượng hoặc thể tích.

Phác đồ liều lượng sử dụng hợp chất đã nêu được chọn dựa trên một loạt các yếu tố bao gồm loại, loài, tuổi, trọng lượng, giới tính và điều kiện y tế của bệnh nhân; mức độ nghiêm trọng của tình trạng được điều trị; đường dùng; chức năng của gan hoặc thận của bệnh nhân; và hợp chất đã nêu cụ thể được dùng. Bác sĩ hoặc bác sĩ thú y có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể dễ dàng xác định và kê lượng có hiệu quả của dược chất cần thiết để ngăn ngừa, chống lại hoặc làm ngừng tiến trình của tình trạng bệnh.

Lượng liều dùng có hiệu quả của hợp chất đã nêu, khi được sử dụng cho các hiệu quả chỉ định, nằm trong khoảng từ 0,5mg đến khoảng 5000mg của hợp chất đã nêu khi cần thiết để điều trị tình trạng này. Các dược phẩm để sử dụng in vivo hoặc in vitro có thể chứa khoảng 0,5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500, hoặc 5000mg hợp chất đã nêu, hoặc, trong khoảng từ lượng này đến lượng khác theo danh sách liều dùng. Theo một phương án, dược phẩm này ở dạng viên nén có thể bẻ nhỏ.

Theo những điều nêu trên, theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế để sử dụng làm thuốc, ví dụ để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh thần kinh, chức năng não không bình thường hoặc rối loạn cảm xúc trong đó nhờ vào việc điều biến NR2B. Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc rối loạn do sự điều biến hoặc ức chế dị lập thể âm tính của NR2B. Bệnh hoặc rối loạn là rối loạn trầm cảm nặng, trầm cảm kéo dài và/hoặc kháng điều trị. Bệnh hoặc rối loạn là ADHD. Bệnh hoặc rối loạn là bệnh lưỡng cực. Bệnh hoặc rối loạn là rối loạn trầm cảm sau chấn thương. Bệnh hoặc rối loạn là trầm cảm liên quan đến bệnh thoái hóa thần kinh, chẳng hạn như bệnh Parkinson (PD) hoặc bệnh Alzheimer (AD). Bệnh hoặc rối loạn là đau thần kinh, đau xơ cơ, hoặc bệnh thần kinh ngoại biên.

Hợp chất theo sáng chế làm thành phần hoạt tính trong thuốc, ví dụ để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh thần kinh, chức năng não bất thường hoặc rối loạn cảm xúc nhờ vào việc điều biến NR2B. Sáng chế mô tả hợp chất theo sáng chế làm thành phần hoạt tính trong thuốc để

điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn do việc điều biến hoặc ức chế dị lập thể âm tính của NR2B. Bệnh hoặc rối loạn là rối loạn trầm cảm nặng, trầm cảm kéo dài và/hoặc kháng điều trị. Bệnh hoặc rối loạn là ADHD. Bệnh hoặc rối loạn là bệnh lưỡng cực. Bệnh hoặc rối loạn là rối loạn trầm cảm sau chấn thương. Bệnh hoặc rối loạn là trầm cảm liên quan đến bệnh thoái hóa thần kinh, chẳng hạn như bệnh Parkinson (PD) hoặc bệnh Alzheimer (AD). Bệnh hoặc rối loạn là đau thần kinh, đau xơ cơ, hoặc bệnh thần kinh ngoại biên.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế để sản xuất thuốc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh thần kinh, chức năng não bất thường hoặc rối loạn cảm xúc trong đó nhờ vào việc điều biến NR2B. Sáng chế mô tả hợp chất theo sáng chế để sản xuất thuốc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn do việc điều biến hoặc ức chế dị lập thể âm tính của NR2B. Bệnh hoặc rối loạn là rối loạn trầm cảm nặng, trầm cảm kéo dài và/hoặc kháng điều trị. Bệnh hoặc rối loạn là ADHD. Bệnh hoặc rối loạn là bệnh lưỡng cực. Bệnh hoặc rối loạn là rối loạn trầm cảm sau chấn thương. Bệnh hoặc rối loạn là trầm cảm liên quan đến bệnh thoái hóa thần kinh, chẳng hạn như bệnh Parkinson (PD) và bệnh Alzheimer (AD). Bệnh hoặc rối loạn là đau thần kinh, đau xơ cơ, hoặc bệnh thần kinh ngoại biên.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh thần kinh, chức năng não bất thường hoặc rối loạn cảm xúc trong đó nhờ vào việc điều biến NR2B, cho đối tượng cần điều trị hoặc ngăn ngừa, phương pháp này bao gồm cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả của hợp chất theo sáng chế. Sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn do việc điều biến hoặc ức chế dị lập thể âm tính của NR2B trong đối tượng, trong đó phương pháp này bao gồm cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo sáng chế. Bệnh hoặc rối loạn là rối loạn trầm cảm nặng, trầm cảm kéo dài và/hoặc kháng điều trị. Bệnh hoặc rối loạn là ADHD. Bệnh hoặc rối loạn là bệnh lưỡng cực. Bệnh hoặc rối loạn là rối loạn trầm cảm sau chấn thương. Bệnh hoặc rối loạn là trầm cảm gây ra bởi bệnh thoái hóa thần kinh, chẳng hạn như bệnh Parkinson (PD) và bệnh Alzheimer (AD). Bệnh hoặc rối loạn là đau thần kinh, đau xơ cơ, hoặc bệnh thần kinh ngoại biên.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng làm thành phần hoạt tính duy nhất hoặc là tổ hợp với ít nhất một thành phần hoạt tính có hiệu quả, ví dụ, trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh thần kinh, chức năng não bất thường hoặc rối loạn cảm xúc trong đó nhờ vào việc điều biến NR2B. Tổ hợp được này có thể ở dạng liều đơn vị, dạng liều đơn vị này chứa lượng xác định của mỗi thành phần trong ít nhất là hai thành phần hoạt tính kết hợp với ít nhất một chất mang hoặc chất pha loãng được dụng. Theo cách khác, tổ hợp được này có thể ở dạng bao gói chứa ít nhất hai thành phần hoạt tính riêng biệt, ví dụ, bao gói hoặc dụng cụ phân tán được điều chỉnh để dùng ít nhất là hai thành phần hoạt tính đồng thời hoặc riêng biệt, trong đó các

thành phần hoạt tính này được sắp xếp riêng biệt. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến các tổ hợp được này.

Theo khía cạnh khác, theo đó sáng chế đề cập đến tổ hợp được chứa lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo sáng chế và cơ chất được chất thứ hai, để dùng đồng thời hoặc lần lượt.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến sản phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và ít nhất một chất trị bệnh khác để bào chế kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng biệt hoặc lần lượt trong điều trị bệnh. Theo một phương án, điều trị bệnh là điều trị bệnh hoặc tình trạng trong đó nhờ vào việc điều biến NR2B.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và (các) chất trị bệnh khác. Tùy ý, được phẩm này có thể chứa tá được được dụng, như được mô tả ở trên.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến kit chứa hai hoặc nhiều được phẩm riêng biệt, ít nhất một trong số chúng chứa hợp chất theo sáng chế. Theo một phương án, kit này chứa các dụng cụ để giữ riêng các được phẩm này, chẳng hạn như bình chứa, bình chia, hoặc gói phân chia. Ví dụ về kit này là vỉ thuốc, thông thường là được sử dụng để đóng gói viên nén, viên nang và tương tự. Kit theo sáng chế có thể được sử dụng để dùng các dạng liều khác nhau, ví dụ, đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa, để dùng được phẩm riêng biệt ở khoảng thời gian liều lượng riêng biệt, hoặc để chuẩn độ các được phẩm riêng biệt với được phẩm khác. Để hỗ trợ việc dùng thuận lợi, kit theo sáng chế thông thường bao gồm hướng dẫn sử dụng.

Theo các phép trị bệnh kết hợp theo sáng chế, hợp chất theo sáng chế và chất trị bệnh khác có thể được sản xuất và/hoặc bào chế theo các cách sản xuất giống hoặc khác nhau. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế và chất trị bệnh khác có thể được đưa cùng vào phép trị bệnh kết hợp: (i) trước khi công bố sản phẩm tổ hợp cho bác sĩ (ví dụ trong trường hợp kit chứa hợp chất theo sáng chế và chất trị bệnh khác); (ii) bởi chính bác sĩ (hoặc theo hướng dẫn của bác sĩ) ngay trước khi dùng; (iii) bởi chính bệnh nhân, ví dụ trong khi dùng lần lượt hợp chất theo sáng chế và chất trị bệnh khác. Theo đó, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng trong đó nhờ vào việc điều biến NR2B, trong đó thuốc được bào chế để dùng với chất trị bệnh khác. Sáng chế cũng mô tả chất trị bệnh khác để điều trị bệnh hoặc tình trạng trong đó nhờ vào việc điều biến NR2B, trong đó thuốc được dùng kết hợp với hợp chất theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng trong đó nhờ vào việc điều biến NR2B, trong đó hợp chất theo sáng chế được điều chế để dùng với chất trị bệnh khác. Sáng chế cũng đề xuất chất trị bệnh khác để

sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng trong đó nhờ vào việc điều biến NR2B, trong đó chất trị bệnh khác được bào chế để dùng kết hợp với hợp chất theo sáng chế. Sáng chế cũng đề xuất hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng trong đó nhờ vào việc điều biến NR2B, trong đó hợp chất theo sáng chế được dùng với chất trị bệnh khác. Sáng chế cũng đề xuất chất trị bệnh khác để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng trong đó nhờ vào việc điều biến NR2B, trong đó chất trị bệnh khác được dùng với hợp chất theo sáng chế.

Sáng chế cũng mô tả hợp chất theo sáng chế để điều trị bệnh hoặc tình trạng trong đó nhờ vào việc điều biến NR2B, trong đó bệnh nhân đã được điều trị trước đó (ví dụ trong vòng 24 giờ) bằng chất trị bệnh khác. Sáng chế cũng mô tả chất trị bệnh khác để điều trị bệnh hoặc tình trạng trong đó nhờ vào việc điều biến NR2B, trong đó bệnh nhân đã được điều trị trước đó (ví dụ trong 24 giờ) bằng hợp chất theo sáng chế.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế kết hợp với chất trị bệnh khác trong đó chất trị bệnh khác được chọn từ:

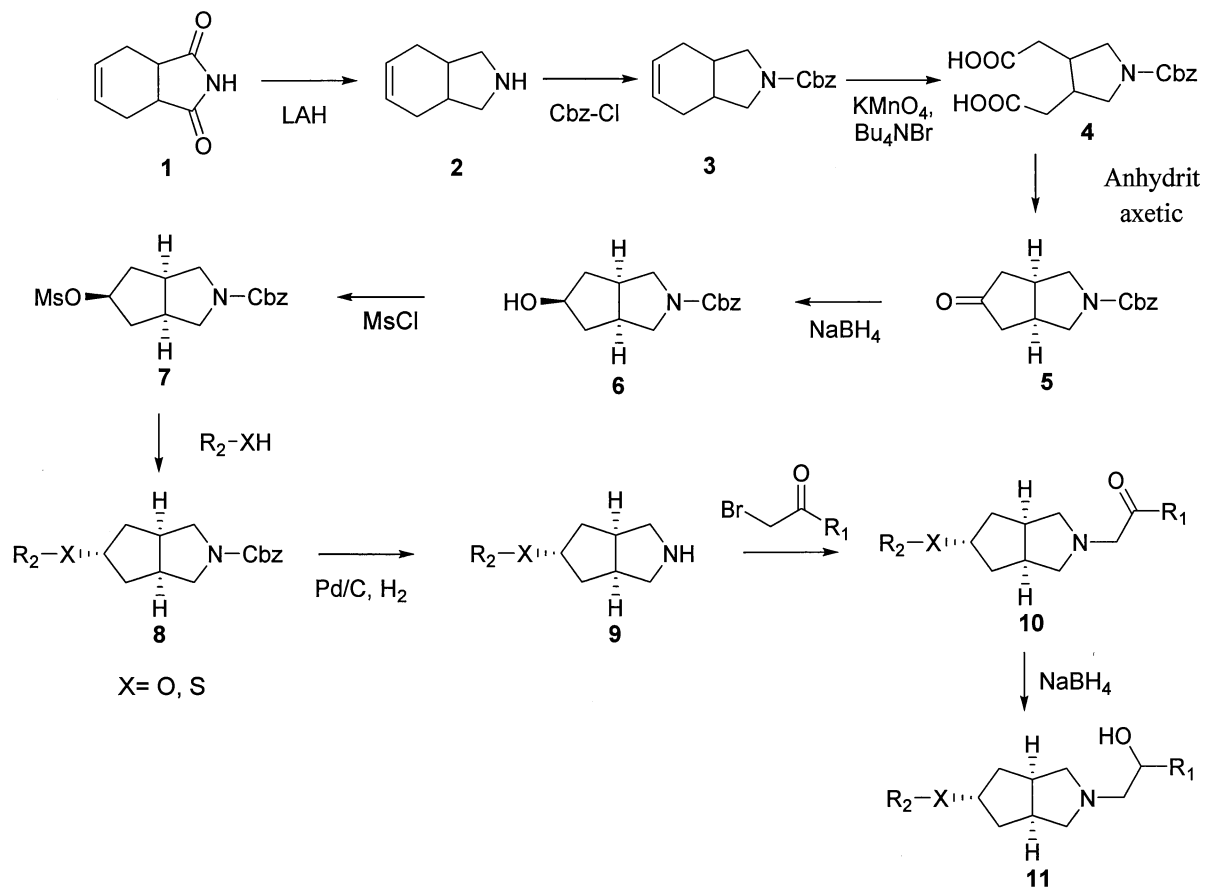
- (a) lithi;
- (b) các chất kích thích, chẳng hạn như amphetamin và dextroamphetamin, (Adderall™) hoặc methylphenidat (Ritalin™);
- (c) các chất ức chế axetylcholinesteraza, chẳng hạn như donepezil (Aricept™), rivastigmin (Exelon™) và galantamin (Razadyne™);
- (d) các thuốc chống trầm cảm đối với trạng thái tâm thần kém và dễ bị kích thích, chẳng hạn như xitalopram (Celexa™), fluoxetin (Prozac™), paroxein (Paxil™), sertralín (Zoloft™), trazodon (Desyrel™), và các chất chống trầm cảm ba vòng chẳng hạn như amitriptylin (Elavil™);
- (e) chất chống lo âu đối với lo âu, bồn chồn, hành vi gây rối bằng lời nói và chống cự, chẳng hạn như lorazepam (Ativan™) và oxazepam (Serax™);
- (f) thuốc chống loạn thần đối với ảo giác, hoang tưởng, hung hăng, kích động, chống đối và bất hợp tác, chẳng hạn như aripiprazol (Abilify™), clozapin (Clozaril™), haloperidol (Haldol™), olanzapin (Zyprexa™), quetiapin (Seroquel™), risperidon (Risperdal™) và ziprasidon (Geodon™);
- (g) chất ổn định tinh thần, chẳng hạn như carbamazepin (Tegretol™) và divalproex (Depakote™);
- (h) pregabalin;
- (i) gabapentin (Neurontin™);

- (j) chất chủ vận dopamin chẳng hạn như L-DOPA, pramipexol (Mirapex™) và ropinerol (Requip™);
- (k) thuốc giảm đau bao gồm thuốc có thuốc phiện và thuốc không có thuốc phiện;
- (k) carbidopa;
- (l) triptan chẳng hạn như sumatriptan (Imitrex™) và zolmitriptan (Zomig™);
- (m) chất chủ vận nicotinic apha – 7;
- (n) chất đối vận mGluR5;
- (o) chất chủ vận H3;
- (p) các vắc xin trị bệnh dạng tinh bột; và
- (q) chất hóa trị bệnh.

Các phương pháp tạo N-alkylaryl-5-oxyaryl-octahydro-xyclopenta[c]pyrol

Các ví dụ về các con đường tổng hợp để tạo các dẫn xuất N-alkylaryl-5-oxyaryl-octahydro-xyclopenta[c]pyrol có công thức (I), công thức (Ia), công thức (Ib), công thức (Ic), và công thức (Id) được trình bày trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây và được khái quát hóa theo các Sơ đồ sau đây.

Sơ đồ 1:



Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế còn được minh họa bằng các ví dụ và các sơ đồ tổng hợp sau đây, tuy nhiên, cần phải hiểu rằng, các ví dụ này không làm giới hạn về phạm vi của sáng chế. Cần hiểu rằng các ví dụ được đưa ra để minh họa các phương án nhất định và theo đó không nhằm mục đích giới hạn phạm vi của sáng chế. Nên hiểu rằng phương sách có thể có nhiều phương án, biến thể và đương lượng của nó mà có thể gợi ý cho người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này mà không tách rời giới hạn của sáng chế và/hoặc phạm vi của yêu cầu bảo hộ.

Trong nhiều ví dụ và các chất trung gian, có một mặt phẳng đối xứng có trong các phân tử được biểu hiện tạo thành hợp chất achiral, meso. Tuy nhiên, có hóa học lập thể tương ứng giữa các nhóm mà được mô tả. Ví dụ, (2-((3aR, 5s, 6aS)-5-(3, 4-diflophenoxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrol-2(1H)-yl)-1-(4-hydroxyphenyl) etanon) có cấu trúc lõi được thiết kế với các tên cấu hình tuyệt đối. Danh pháp này được dùng để mô tả các cấu hình tương ứng của aryl ete đối với các hydrogen đầu cầu. Trong ví dụ này, phần tử thế là exo đối với vòng pyrolidin lớn của hệ hai vòng. Ngược lại, (1-(4-hydroxyphenyl)-2-((3aR, 5r, 6aS)-5-(4-metoxypheoxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrol-2(1H)-yl)etanon) mô tả cấu hình ngược trong đó phần tử thế oxy là endo đối với vòng pyrolidin và trên điểm đối diện của hydro đầu cầu.

Cần hiểu rằng khi nhiều đồng phân lập thể có thể tồn tại, tất cả đều bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Trong các trường hợp trong đó phân tử thể bất kỳ cũng chứa nguyên tử cacbon không đối xứng, các hợp chất trở nên bất đối xứng và chúng tôi sử dụng định danh “rac” để biểu thị sự tổng hợp của các hỗn hợp racemic của các ví dụ này. Nên hiểu rằng các chất đồng phân đối ảnh đơn có thể tách được từ hỗn hợp này và được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Thiết bị LCMS và các phương pháp

Phương pháp A

Thiết bị: Agilent 1290 Infinity

Cột: Kinetex C18 (50mm X 2,1 mm X 1,7 μ m)

Pha di động (A): TFA 0,01% trong nước

Pha di động (B): Axetonitril

Tốc độ dòng: 0,3mL/ phút

Phương pháp B

Thiết bị: Waters 2695

Cột: Eclipse XDB-C18 (150mm X 4,6mm X 3,5 μ m)

Pha di động (A): 0,01% NH₄OH

Pha di động (B): Axetonitril

Tốc độ dòng: 1,0 mL/ phút

Phương pháp C

Thiết bị: Waters 2695

Cột: Zorbax XDB C18 (150mm X 4,6mm X 3,5 μ m)

Pha di động (A): 0,01% NH₄OH

Pha di động (B): Axetonitril

Tốc độ dòng: 1,0 mL/ phút

Phương pháp D

Thiết bị: Waters 2695

Cột: Accentis Express (50mm X 4.6mm X 2.7 μ m)

Pha di động (A): axit formic 0,01% trong nước

Pha di động (B): Axetonitril

Tốc độ dòng: 0,5ml/ phút

Phương pháp E

Thiết bị: Agilent 1290 Infinity

Cột: Zorbax Eclipse Plus C18 RRHD (50mm X 2,1 mm X 1,8 μ m)

Pha di động (A): TFA 0,01% trong nước

Pha di động (B): Axetonitril

Tốc độ dòng: 0,3mL/ phút

Phương pháp F

Thiết bị: Waters 2695

Cột: Gemini (50 mm X 3mm X 3 μ m)

Pha di động (A): axit formic 0,01% trong nước

Pha di động (B): Axetonitril

Tốc độ dòng: 0,5ml/ phút

Phương pháp G

Thiết bị: Waters 2695

Cột: Gemini C18 (50 mm X 3.0mm X 3 μ m)

Pha di động (A): TFA 0,01% trong nước

Pha di động (B): Axetonitril

Tốc độ dòng: 0,5ml/ phút

Phương pháp H

Thiết bị: Waters 2695

Cột: XTERRA C18(250mm X 4,6mm X 5 μ m)

Pha di động (A): Amoniac trong nước

Pha di động (B): Axetonitril

Tốc độ dòng: 1,0mL/ phút

Phương pháp I

Thiết bị: Agilent 1290 Infinity

Cột: Kinetex C18 (50mm X 2,1mm X 2,6 μ m)

Pha di động (A): axit axetic 0,01% trong nước

Pha di động (B): Axetonitril

Tốc độ dòng: 0,3mL/ phút

Phương pháp J

Thiết bị: Agilent 1290 Infinity

Cột: Kinetex C18 (100mm X 4,6 mm X 2,1 μ m)

Pha di động (A): TFA 0,01% trong nước

Pha di động (B): Axetonitril

Tốc độ dòng: 0,7 mL/ phút

Phương pháp K

Thiết bị: Agilent 1290 Infinity

Cột: Kinetex C18 (100mm X 4,6 mm X 2,6 μ m)

Pha di động (A): TFA 0,01% trong nước

Pha di động (B): Axetonitril

Tốc độ dòng: 0,7mL/ phút

Phương pháp L

Thiết bị: Agilent 1290 Infinity

Cột: Denali C18 (50mm X 2,1mm X 5 μ m)

Pha di động (A): NH₄OH 0,01%

Pha di động (B): Axetonitril

Tốc độ dòng: 0,7mL/ phút

Phương pháp M

Thiết bị: Agilent 1290 Infinity

Cột: Zorbax RRHD C18 (50mm X 2.1mm X 1.8 μ m)

Pha di động (A): Axit axetic 0,01% trong nước

Pha di động (B): Axetonitril

Tốc độ dòng: 0,3mL/ phút

Phương pháp N

Thiết bị: Waters 2695

Cột: Xbridge C18 (250mm X 4,6mm X 5 μ m)

Pha di động (A): TFA 0,01% trong nước

Pha di động (B): Axetonitril

Tốc độ dòng: 1,0mL/ phút

Phương pháp O

Thiết bị: Waters 2695

Cột: Ascentis Express C18 (50 mm X 2,1mm X 2,7 μ m)

Pha di động (A): axit formic 0,01% trong nước

Pha di động (B): Axetonitril

Tốc độ dòng: 0,5mL/ phút

Phương pháp P

Thiết bị: Agilent 1290 Infinity

Cột: Kinetex C18 (50mm X 2,1 mm X 1,7 μ m)

Pha di động (A): Nước

Pha di động (B): Axetonitril

Tốc độ dòng: 0,3mL/ phút

Phương pháp Q

Thiết bị: Agilent 1290 Infinity

Cột: Kinetex C18 (50mm X 2,1mm X 1,7 μ m)

Pha di động (A): amoni axetat 5mM trong nước

Pha di động (B): Axetonitril

Tốc độ dòng: 0,3mL/ phút

Phương pháp R

Thiết bị: Waters Acquity SDS

Thời gian chạy: 5,20 phút

Cột: ACQUITY UPLC BEH C18, 130Å, 1,7 μ m, 2,1mm X 50 mm – 50°C

Pha di động (A): Nước + axit formic 0,1%

Pha di động (B): Axetonitril+ axit formic 0,1%

Phương pháp S

SFC dự bị

Cột: AD-H 250x21mm

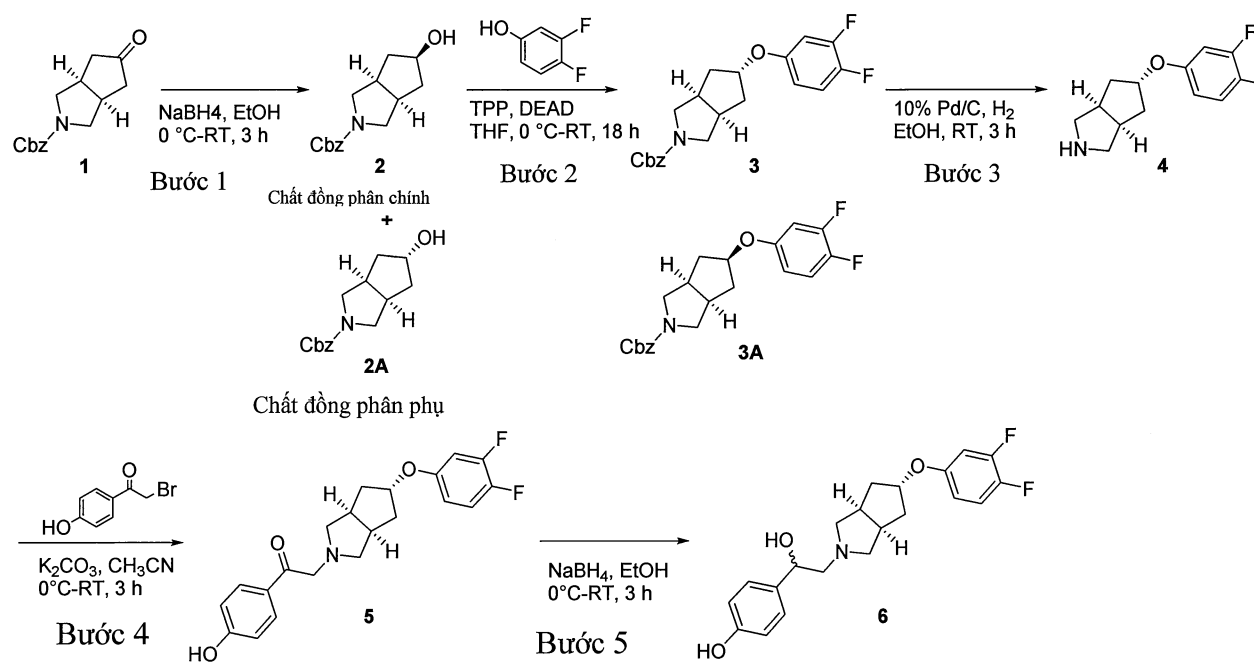
Tốc độ dòng: 80g/phút

Cosolvent: EtOH 35% NH₄OH 10 mM Dò: 207 nm

ABPR 100

Ví dụ 1—Điều chế rac-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(3,4-diflophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyetyl)phenol

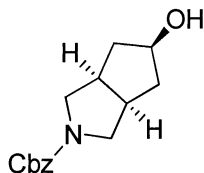
Sơ đồ 2:



Hợp chất 1 có thể được mua từ nhà cung cấp thương mại. Nó cũng có thể được tổng hợp dựa trên Sơ đồ 1, đơn sáng chế quốc tế số PCT 2014048865 hoặc đơn sáng chế quốc tế số PCT 2013091539.

Bước 1:

Điều chế (3aR,5r,6aS)-benzyl 5-hydroxyhexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-carboxylat



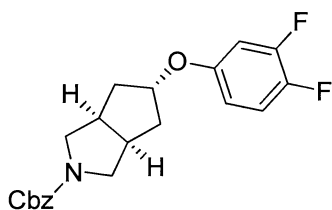
Thêm natri borohydrua (11,8g, 310,52mmol)) vào dung dịch (3aR,6aS)-benzyl 5-oxohexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-carboxylat (9,5g, 36,63mmol) trong etanol (300mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 3h và cô đặc hỗn hợp. Pha loãng phần cặn bằng nước (300mL) và chiết bằng diclometan (500 mL x 3). Làm khô lớp hữu cơ gom được qua natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký cột HPLC không đối xứng (điều kiện phân tích: cột: CHIRALPAK IA (250mm X 4,6mm X 5 μ m), pha di động: n-Hexan: DEA 0,1% trong etanol (50:50), Tốc độ dòng: 1,0mL/ phút) để thu được hợp chất tiêu đề (3aR,5r,6aS)-benzyl 5-hydroxyhexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-carboxylat (7,2g, hiệu suất 75%, đồng phân 2 chủ yếu) dạng chất rắn màu trắng. M+H tính được: 262,32; M+H tìm thấy: 262,1.

Trong quá trình tinh chế, đồng phân phụ 2A (3aR,5s,6aS)-benzyl 5-hydroxyhexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-carboxylat (0,65g, hiệu suất 6,8%) cũng được phân lập dạng chất lỏng không màu.

Phương pháp kết tinh được sử dụng để tách đồng phân chính ra khỏi đồng phân phụ. Thêm từng giọt etyl axetat (180mL) vào hỗn hợp đồng phân không đối quang (42g, 16,09mmol) trong hexan (400mL) ở 75°C. Gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ này kèm khuấy cho tới khi toàn bộ chất rắn được hòa tan. Sau đó cô đặc hỗn hợp ở 75°C đến một phần ba thể tích ban đầu, tạo mầm với sản phẩm thật và giữ để tái kết tinh ở nhiệt độ phòng trong 15h. Lọc sản phẩm kết tinh, rửa bằng etyl axetat 20% trong hexan (200mL) và làm khô để thu được hợp chất tiêu đề **2** (36g, độ tinh khiết không đối xứng 98,5%) dạng chất rắn màu trắng. Nguyên liệu này được tái kết tinh lần nữa từ etyl axetat-hexan sử dụng điều kiện ở trên để thu được hợp chất tiêu đề (3aR,5r,6aS)-benzyl 5-hydroxyhexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-carboxylat (34g, độ tinh khiết không đối xứng 99,5%) dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2:

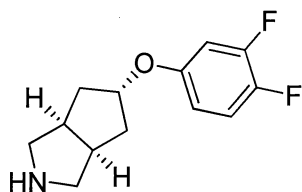
Điều chế (3aR,5s,6aS)-benzyl 5-(3,4-diflophenoxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-carboxylat



Thêm 3,4-diflophenol (0,6g, 4,59mmol), triphenylphosphin (0,66g, 2,528mmol) và diethyl azo dicarboxylat (0,54mL, 3,44mmol) vào dung dịch (3aR,5r,6aS)-benzyl 5-hydroxyhexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-carboxylat (0,6g, 2,298mmol) trong tetrahydrofuran (20mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 18h và cô đặc. Sau đó tinh chế phân thô bằng thiết bị tinh chế combiflash sử dụng etyl axetat 20-25% trong hexan để thu được hợp chất tiêu đề (3aR,5s,6aS)-benzyl 5-(3,4-diflophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-carboxylat (0,34g, hiệu suất 39,67%) dạng chất lỏng màu vàng nhạt. M+H tính được: 374,39; M+H tìm thấy: 374,2.

Bước 3:

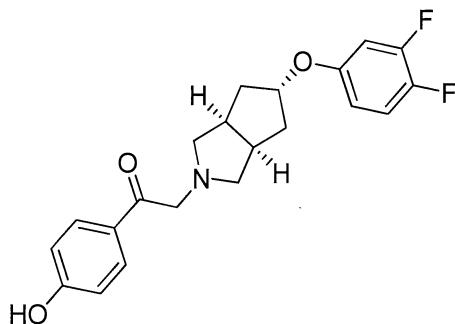
Điều chế (3aR, 5s, 6aS)-5-(3, 4-diflophenoxy) octahydroxyclopenta[c]pyrrol



Thêm Pd/C 10% (0,1g, ảm 50%) vào dung dịch (3aR,5s,6aS)-benzyl-5-(3,4-diflophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-carboxylat (0,34g, 0,911mmol) trong ethanol (5mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 3h trong khí quyển hydro. Lọc huyền phù qua xelit và rửa tấm lọc bằng metanol. Cô đặc dịch lọc gom được để thu được hợp chất tiêu đề (3aR, 5s, 6aS)-5-(3,4-diflophenoxy) octahydroxyclopenta[c]pyrrol (0,2g, thô) dạng chất lỏng không màu. M+H tính được: 240,26; M+H tìm thấy: 240,1.

Bước 4:

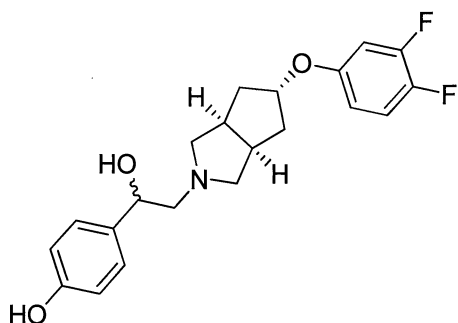
Điều chế 2-((3aR, 5s, 6aS)-5-(3, 4-diflophenoxy) hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-(4-hydroxyphenyl) etanon



Thêm kali cacbonat (0,36g, 2,63mmol) vào dung dịch (3aR, 5s, 6aS)-5-(3, 4-diflophenoxy)octahydroxyclopenta[c]pyrol (0,2g, 0,878mmol) trong axetonitril (10mL), sau đó thêm 2-brom-1-(4-hydroxyphenyl) etanon (0,18g, 0,878mmol). Khuấy huyền phù tạo thành ở nhiệt độ phòng trong 3h. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô đặc dịch lọc. Tinh chế phân thô bằng thiết bị tinh chế combiflash sử dụng metanol 3% trong diclometan để thu được hợp chất tiêu đề 2-((3aR,5s,6aS)-5-(3,4-diflophenoxy) hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-yl)-1-(4-hydroxyphenyl) etanon (0,28g, hiệu suất 85,36%) dạng chất rắn màu trắng. M+H tính được: 374,39; M+H tìm thấy: 374,2.

Bước 5:

Điều chế rac-4-(2-((3aR, 5s, 6aS)-5-(3, 4-diflophenoxy) hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyetyl) phenol

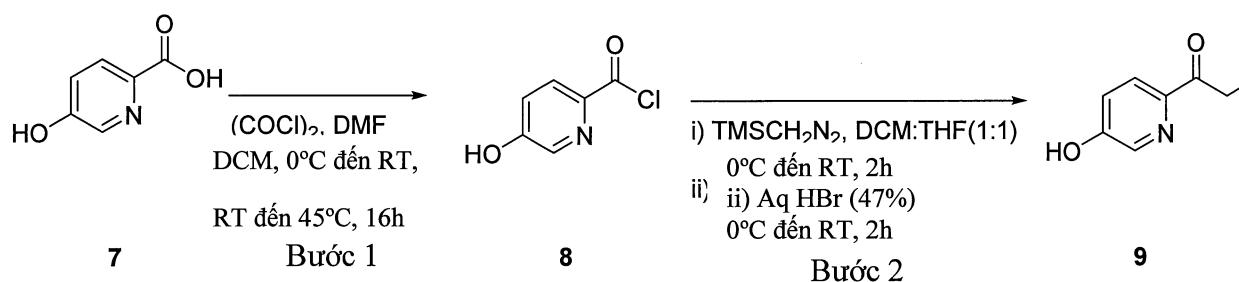


Thêm natri bo hydrua (0,25g, 6,72mmol) vào dung dịch 2-((3aR,5s,6aS)-5-(3, 4-diflophenoxy) hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-yl)-1-(4-hydroxyphenyl) etanon (0,25g, 0,672mmol) trong etanol (5mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 3h và cô đặc. Pha loãng phần cặn bằng nước (50mL) và chiết bằng diclometan (100mL x 2). Làm khô lớp hữu cơ gom được qua natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Tinh chế phân thô bằng thiết bị tinh chế combiflash sử dụng metanol 4% trong diclometan để thu được hợp chất tiêu đề rac-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(3,4-diflophenoxy) hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyetyl) phenol (0,12g, hiệu suất 48,0%) dạng chất rắn màu trắng. M+H tính được: 376,41; M+H tìm thấy: 376,2.

Ví dụ 2- Điều chế 2-brom-1-(5-hydroxypyridin-2-yl)etanon

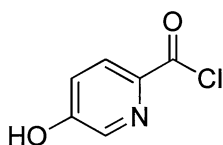
Các α -halo keton khác để sử dụng trong bước 4 trên được điều chế bằng các phương pháp sau đây

Sơ đồ 3



Bước 1:

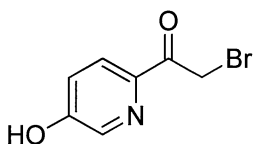
Điều chế 5-hydroxypicolinoyl clorua



Thêm từ từ oxalyl clorua (1,25mL, 14,37mmol) vào huyền phù axit 5-hydroxypicolinic (1,0g, 7,18mmol) trong diclometan (70mL) và N,N-dimetyl formamit xúc tác (0,2mL), ở 0°C , để huyền phù tạo thành ấm đến nhiệt độ phòng và hồi lưu trong 16h. Để hỗn hợp mát đến nhiệt độ phòng và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất tiêu đề 5-hydroxypicolinoyl clorua (1,1g, thô), hợp chất này được dùng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2:

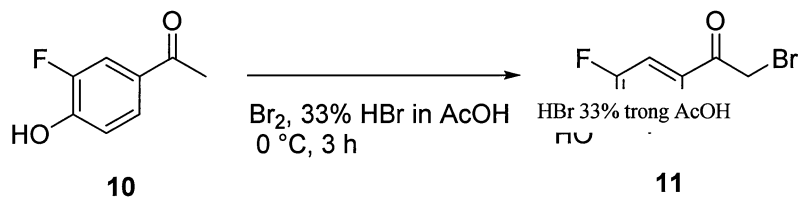
Điều chế 2-brom-1-(5-hydroxypyridin-2-yl)etanon



Thêm từ từ trimetyl silyl diazometan (9,5mL, 19,04mmol, 2M trong hexan) vào huyền phù 5-hydroxypicolinoyl clorua (1,1g, 7,18mmol, thô) trong hỗn hợp diclometan:tetrahydrofuran (1:1, 50mL) ở 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2h. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0°C và thêm axit bromhydric nước (47%, 3mL, 19,04mmol). Để hỗn hợp phản ứng ấm lên nhiệt độ phòng và khuấy trong 2h. Lọc chất rắn tạo thành, rửa với diclometan, dietyl ete và làm khô để thu được hợp chất tiêu đề 2-brom-1-(5-hydroxypyridin-2-yl)etanon (0,6g, thô) dạng chất rắn màu nâu nhạt. M+H tính được: 215,96; M+H tìm thấy: 216,0.

Ví dụ 3- Điều chế 2-brom-1-(3-flo-4-hydroxyphenyl) etanon:

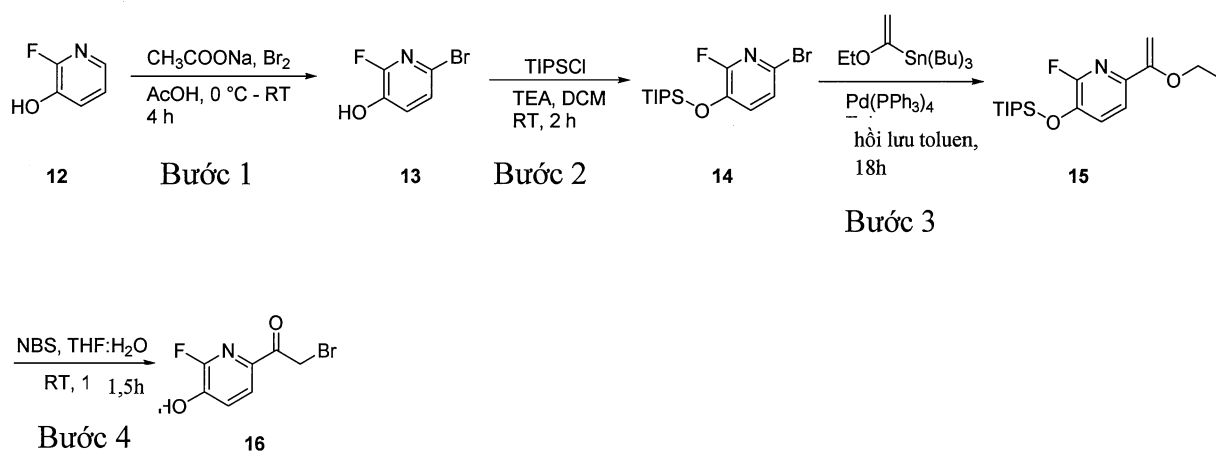
Sơ đồ 4:



Thêm dung dịch brom (0,53mL, 10,389mmol) trong 20mL axit bromhydric 33% trong axit axetic vào huyền phù 1-(3-flo-4-hydroxyphenyl) etanon (2,0g, 12,98mmol) trong axit bromhydric 33% trong axit axetic (200mL) ở 0°C và khuấy ở nhiệt độ này trong 3h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước đá (100mL) và chiết bằng etyl axetat (100 mL x 3). Làm khô lớp hữu cơ gom được qua natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Tinh chế phần thô bằng sắc ký cột silica gel sử dụng etyl axetat 3% trong hexan để thu được hợp chất tiêu đề 2-brom-1-(3-flo-4-hydroxyphenyl) etanon (1,5g, hiệu suất 49,66%) dạng chất rắn màu trắng. $M+H$ tính được: 232,95; $M+H$ tìm thấy: 233,0.

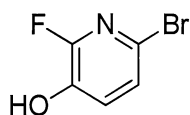
Ví dụ 4- Điều chế 2-brom-1-(6-flo-5-hydroxypyridin-2-yl)etanon:

Sơ đồ 5:



Bước 1:

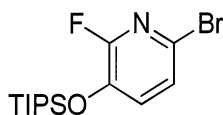
Điều chế 6-brom-2-flopyridin-3-ol



Thêm brom (0,23mL, 8,842mmol) vào dung dịch 2-flopyridin-3-ol (1g, 8,842mmol) và natri axetat (0,72g, 8,842mmol) trong axit axetic (10mL) ở 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 4h. Rót dung dịch vào đá, điều chỉnh pH đến 6 bằng cách sử dụng dung dịch natri hydroxit 2N và chiết bằng etyl axetat (50 mL x 2). Làm khô lớp hữu cơ gom được qua natri sulfat khan, lọc và cô đặc để thu được sản phẩm thô, tinh chế sản phẩm này bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat 10%/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề 6-brom-2-flopyridin-3-ol (0,5g, hiệu suất 30%) dạng chất lỏng không màu. (M+H) tính được: 193; (M+1) tìm thấy: 193.9

Bước-2:

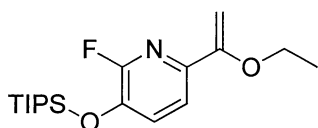
Điều chế 6-brom-2-flo-3-((triisopropylsilyl)oxy)pyridin



Thêm trietylamin (0,54mL, 3,906mmol) vào dung dịch 6-brom-2-flopyridin-3-ol (0,5g, 2,604mmol) trong tetrahydrofuran (20mL) và làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0°C. Thêm từng giọt clotriisopropylsilan (0,73mL, 3,385mmol) và khuấy dung dịch ở nhiệt độ phòng trong 2h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (30mL) và chiết với etyl axetat (50 ml x 2). Làm khô lớp hữu cơ gom được qua natri sulfat khan, lọc và cô đặc để thu được sản phẩm thô, tinh chế sản phẩm này bằng sắc ký cột silica gel (5% etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề 6-brom-2-flo-3-((triisopropylsilyl)oxy)pyridin (0,8g, hiệu suất 87%) dạng chất lỏng không màu. (M+H) tính được: 348.07; (M+1) tìm thấy: 348,1.

Bước-3:

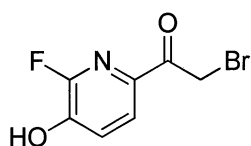
Điều chế 6-(1-etoxyvinyl)-2-flo-3-((triisopropylsilyl)oxy)pyridin



Sục khí argon vào dung dịch 6-brom-2-flo-3-((triisopropylsilyl)oxy)pyridin (0,4g, 1,148mmol) và tributyl(1-etoxyvinyl)stanan (0,43mL, 1,263mmol) trong toluen trong 10 phút. Thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladin(0) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 18h. Lọc dung dịch qua xelit và cô đặc dịch lọc để thu được hợp chất tiêu đề 6-(1-etoxyvinyl)-2-flo-3-((triisopropylsilyl)oxy)pyridin (0,36g, thô) dạng gồm màu nâu. (M+H) tính được: 340,5; (M+1) tìm thấy: 340,2

Bước-4:

Điều chế 2-brom-1-(6-flo-5-hydroxypyridin-2-yl)etanon



Thêm N-bromsuccinimit vào dung dịch 6-(1-etoxyvinyl)-2-flo-3-((triisopropylsilyl)oxy)pyridin (8,46g, 24,93mmol) trong hỗn hợp tetrahydrofuran:nước (280mL, 3:1) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 1,5h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (150mL) và chiết với etyl axetat (300 mL x 2). Làm khô lớp hữu cơ gom được qua natri sulfat khan, lọc và cô đặc để thu được sản phẩm thô, tinh chế sản phẩm này bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat 40%/hexan) để thu được hợp chất tiêu đề 2-brom-1-(6-flo-5-hydroxypyridin-2-yl)etanon (5,5g, hiệu suất 95%) dạng gồm màu nâu. (M+H) tính được: 235,02; (M+1) tìm thấy: 235,9

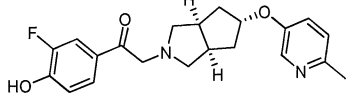
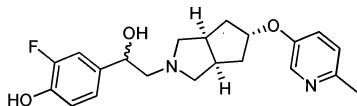
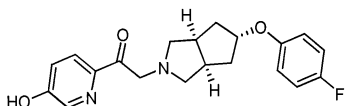
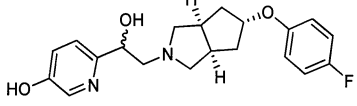
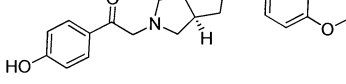
Các α -halo keton này được sử dụng trong Bước 4 và 5 của Ví dụ 1 để điều chế các hợp chất sau.

Bảng-1: Các hợp chất được điều chế bằng cách sử dụng các α -halo keton của Ví dụ 2-4.

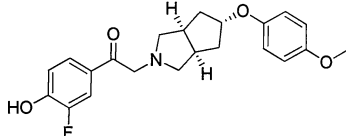
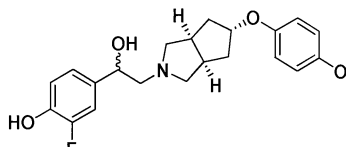
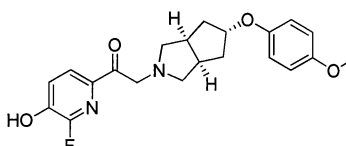
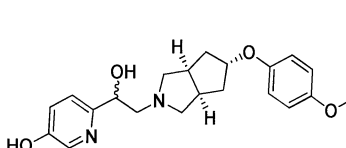
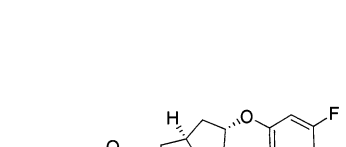
Cấu trúc	Dạng pháp IUPAC	M+H tính được	M+H tìm thấy	Thời gian lưu (phút)	Phương pháp
	1-(4-hydroxyphenyl)- 2-((3aR,5s,6aS)-5- (pyridin-3- yloxy)hexahydrocyclo penta[c]pyrrol-2(1H)-	339,4	339,2	1,392	G

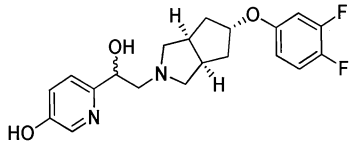
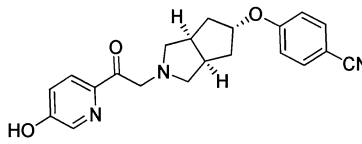
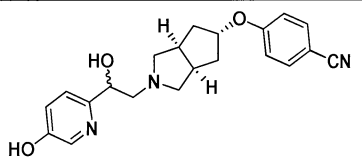
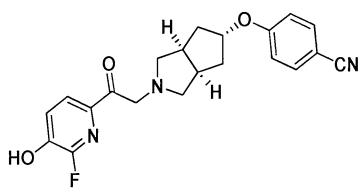
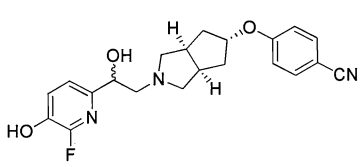
	yl)etanon				
	rac-4-(1-hydroxy-2- ((3aR,5s,6aS)-5- (pyridin-3- yloxy)hexahydrocyclo penta[c]pyrrol-2(1H)- yl)ethyl)phenol	341,42	341,2	4,719	H
	1-(3-fluoro-4- hydroxyphenyl)-2- ((3aR,5s,6aS)-5- (pyridin-3- yloxy)hexahydrocyclo penta[c]pyrrol-2(1H)- yl)etanon	357,39	357,1	1,165	I
	rac-2-fluoro-4-(1- hydroxy-2- ((3aR,5s,6aS)-5- (pyridin-3- yloxy)hexahydrocyclo penta[c]pyrrol-2(1H)- yl)ethyl)phenol	359,41	359,92	0,915	A
	1-(5-hydroxypyridin- 2-yl)-2-((3aR,5s,6aS)- 5-(3- metoxyphenoxy)hexah ydrocyclopenta[c]pyro l-2(1H)-yl)etanon	369,43	369,5	1,953	A

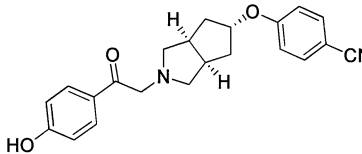
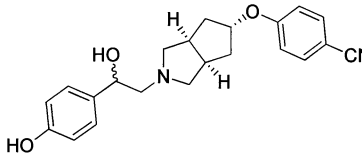
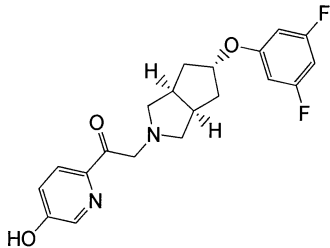
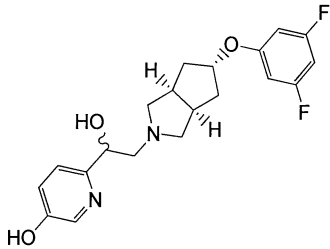
	rac-6-(1-hydroxy-2- ((3aR,5s,6aS)-5-(3- methoxyphenoxy)hexah ydroxycyclopenta[c]pyro l-2(1H)- yl)ethyl)pyridin-3-ol	371,44	371,5	1,699	A
	1-(6-flo-5- hydroxypyridin-2-yl)- 2-((3aR,5s,6aS)-5-(4- flophenoxy)hexahydro xyclopenta[c]pyrol- 2(1H)-yl)etanon	375,38	375,1	2,038	A
	rac-2-flo-6-(2- ((3aR,5s,6aS)-5-(4- flophenoxy)hexahydro xyclopenta[c]pyrol- 2(1H)-yl)-1- hydroxyethyl)pyridin- 3-ol	377,39	377,4	1,99	A
	1-(4-hydroxyphenyl)- 2-((3aR,5s,6aS)-5-((6- metylpyridin-3- yl)oxy)hexahydroxycyl openta[c]pyrol-2(1H)- yl)etanon	353,43	353,2	1,163	A
	rac-4-(1-hydroxy-2- ((3aR,5s,6aS)-5-((6- metylpyridin-3- yl)oxy)hexahydroxycyl openta[c]pyrol-2(1H)- yl)ethyl)phenol	355,45	355,2	7,816	C

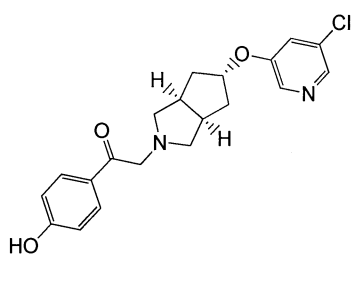
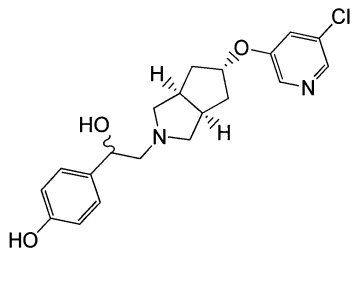
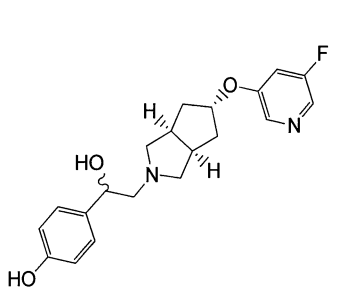
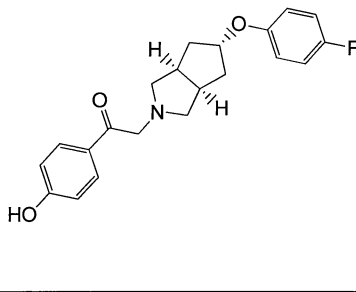
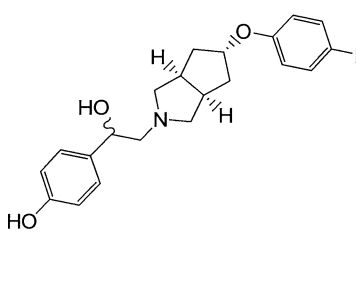
	1-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-((3aR,5s,6aS)-5-((6-methylpyridin-3-yl)oxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)ethanon	371,41	371,4	1,184	A
	rac-2-fluoro-4-(1-hydroxy-2-((3aR,5s,6aS)-5-((6-methylpyridin-3-yl)oxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)ethyl)phenol	373,43	373,2	1,077	A
	2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-fluorophenoxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-(5-hydroxypyridin-2-yl)ethanon	357,39	357,2	1,593	G
	rac-6-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-fluorophenoxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyethyl)pyridin-3-ol	359,40	359,2	2,697	J
	1-(4-hydroxyphenyl)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-methoxyphenoxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)ethanon	368,44	368,2	1,934	A

	rac-4-(1-hydroxy-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-methoxyphenoxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-1-yl)ethyl)phenol	370,45	370,2	1,942	A
	1-(5-hydroxypyridin-2-yl)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-methoxyphenoxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-1-yl)ethanon	369,43	369,5	1,953	A
	rac-6-(1-hydroxy-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-methoxyphenoxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-1-yl)ethyl)pyridin-3-ol	371,44	371,5	1,668	A
	1-(5-hydroxy-6-metoxypyridin-2-yl)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-methoxyphenoxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-1-yl)ethanon	399,45	399,2	1,986	A
	rac-6-(1-hydroxy-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-methoxyphenoxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-1-yl)ethyl)-2-metoxypyridin-3-ol	401,47	401,5	1,841	A

	1-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-methoxyphenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-1-2(1H)-yl)ethanone	386,43	386,5	2,033	A
	rac-2-fluoro-4-(1-hydroxy-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-methoxyphenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-1-2(1H)-yl)ethyl)phenol	388,44	388,5	1,929	A
	1-(6-fluoro-5-hydroxypyridin-2-yl)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-methoxyphenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-1-2(1H)-yl)ethanone	385,42 (M-H)	385,2 (M-1H)	2,062	A
	rac-2-fluoro-6-(1-hydroxy-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-methoxyphenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-1-2(1H)-yl)ethyl)pyridin-3-ol	389,43	389,5	1,913	A
	2-((3aR,5s,6aS)-5-(3,4-difluorophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-1-2(1H)-yl)-1-(5-hydroxypyridin-2-yl)ethanone	375,38	375,1	2,779	A

	rac-6-(2- ((3aR,5s,6aS)-5-(3,4- diflophenoxy)hexahyd roxcyclopenta[c]pyrrol- 2(1H)-yl)-1- hydroxyethyl)pyridin- 3-ol	377,4	377,2	1,535	G
	4-(((3aR,5s,6aS)-2-(2- (5-hydroxypyridin-2- yl)-2- oxoethyl)octahydrocycl openta[c]pyrrol-5- yl)oxy)benzonitril	364,41	364,5	1,856	A
	rac-4-(((3aR,5s,6aS)- 2-(2-hydroxy-2-(5- hydroxypyridin-2- yl)ethyl)octahydrocyclo penta[c]pyrrol-5- yl)oxy)benzonitril	366,43	366,5	1,614	A
	4-(((3aR,5s,6aS)-2-(2- (6-fluoro-5- hydroxypyridin-2-yl)- 2- oxoethyl)octahydrocycl openta[c]pyrrol-5- yl)oxy)benzonitril	382,4	382,3	1,917	A
	rac-4-(((3aR,5s,6aS)- 2-(2-(6-fluoro-5- hydroxypyridin-2-yl)- 2- hydroxyethyl)octahydro cyclopenta[c]pyrrol-5-	384,42	384,2	1,82	A

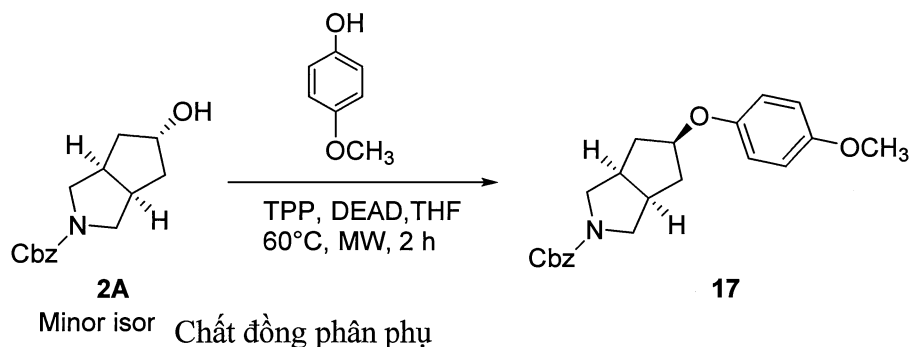
	yl)oxy)benzonitril				
	4-(((3aR,5s,6aS)-2-(2-(4-hydroxyphenyl)-2-oxoethyl)octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl)oxy)benzonitril	363,42	363,2	1,969	A
	rac-4-(((3aR,5s,6aS)-2-(2-(2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)ethyl)octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl)oxy)benzonitril	365,44	365,2	1,92	A
	2-(((3aR,5s,6aS)-5-(3,5-difluorophenoxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-(5-hydroxypyridin-2-yl)etanon	375,38	375,4	1,481	G
	rac-6-(2-(((3aR,5s,6aS)-5-(3,5-difluorophenoxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyethyl)pyridin-3-ol	377,4	377,4	1,542	G

	2-((3aR,5s,6aS)-5-((5-chloropyridin-3-yl)oxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-(4-hydroxyphenyl)ethanon	373,85	373,3	1,835	A
	rac-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-((5-chloropyridin-3-yl)oxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-(4-hydroxyphenyl)phenol	375,86	375,2	1,7	A
	rac-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-((5-fluoropyridin-3-yl)oxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-(4-hydroxyphenyl)phenol	359,41	359,2	1,549	A
	2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-fluorophenoxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-(4-hydroxyphenyl)ethanon	356,40	356,17	N/A	N/A
	rac-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-fluorophenoxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-(4-hydroxyphenyl)ethanol	358,42	358,25	N/A	N/A

Đồng phân phụ 2A từ bước 1 cũng có thể được sử dụng để tạo các hợp chất với cấu hình tương đối ngược như được thể hiện trong các ví dụ sau đây.

Ví dụ 6 - Điều chế (3aR,5r,6aS)-benzyl 5-(4-metoxypenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-carboxylat

Sơ đồ 6

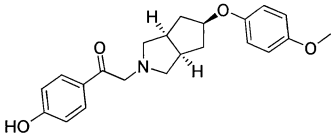
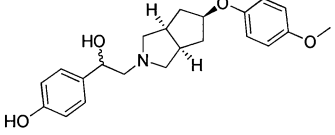
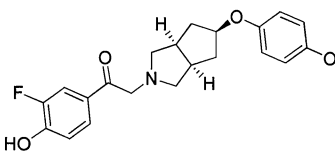
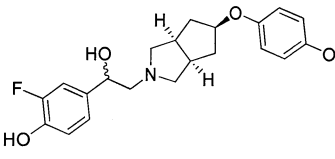
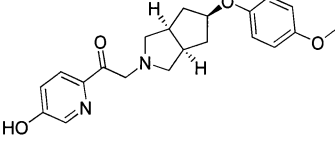
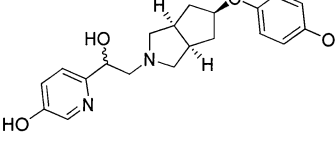


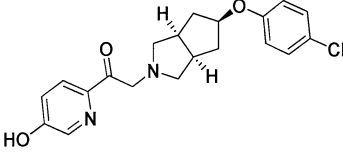
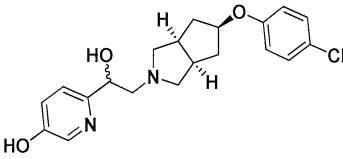
Thêm 4-metoxypenol (0,81g, 6,51mmol), triphenylphosphin (1,87g, 7,16mmol) và diethyl azo dicarboxylat (1,53mL, 9,76mmol) vào dung dịch (3aR,5s,6aS)-benzyl 5-hydroxyhexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-carboxylat (1,7g, 6,51mmol) trong tetrahydrofuran (12mL) ở 0°C. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong lò vi sóng trong 2h và cô đặc. Sau đó tinh chế phần thô bằng thiết bị tinh chế combiflash sử dụng etyl axetat 15% trong diclometan để thu được hợp chất tiêu đề 17 (3aR,5r,6aS)-benzyl 5-(4-metoxypenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-carboxylat (1,02g, hiệu suất 42,0%) dạng chất lỏng màu nâu. M+H tính được: 368,44; M+H tìm thấy: 368,2.

Hợp chất 17 có thể được tạo bằng phương pháp được sử dụng để điều chế các bước 4 và 5 của Ví dụ 1 và các keton của Ví dụ 2-4 để thu được 1-(4-hydroxyphenyl)-2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-metoxypenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-yl)etanon và rac-4-(1-hydroxy-2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-metoxypenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-yl)etyl)phenol (Bảng 2). Các hợp chất bổ sung được điều chế bằng các quy trình này được miêu tả trong Bảng 2.

Bảng-2: Các chất tương tự được điều chế từ 2A.

Cấu trúc	Danh pháp IUPAC	M+H tính được	M+H tìm	Thời gian lưu (phút)	Phương pháp
----------	-----------------	------------------	------------	-------------------------	----------------

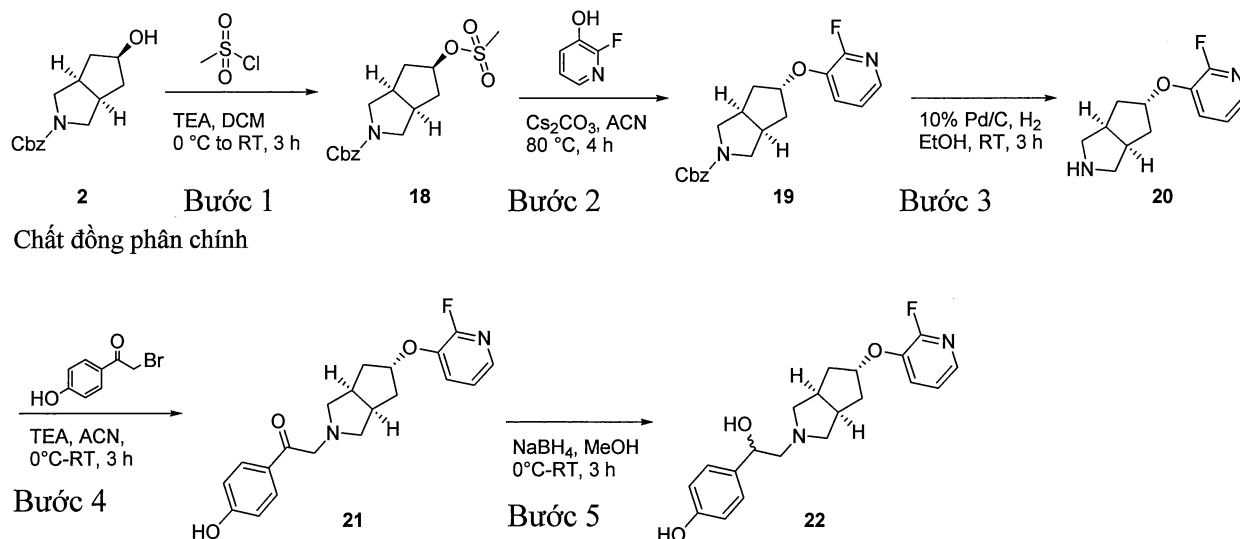
			thấy		
	1-(4-hydroxyphenyl)-2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-methoxyphenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)etanon	368,44	368,2	1,956	A
	rac-4-(1-hydroxy-2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-methoxyphenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)ethyl)phenol	370,42	370,2	1,82	A
	1-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-methoxyphenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)etanon	386,43	386,2	2,031	A
	rac-2-fluoro-4-(1-hydroxy-2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-methoxyphenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)ethyl)phenol	388,44	388,2	1,921	A
	1-(5-hydroxypyridin-2-yl)-2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-methoxyphenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)etanon	369,43	369,2	2,067	A
	rac-6-(1-hydroxy-2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-methoxyphenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)ethyl)pyridine-3-carboxylic acid	371,44	371,2	1,738	A

	2(1H)-yl)ethyl)pyridin-3-ol				
	4-(((3aR,5r,6aS)-2-(2-(5-hydroxypyridin-2-yl)-2-oxoethyl)octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl)oxy)benzonitril	364,41	364,4	1,905	A
	rac-4-(((3aR,5r,6aS)-2-(2-hydroxy-2-(5-hydroxypyridin-2-yl)ethyl)octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl)oxy)benzonitril	366,43	366,2	1,61	A

Ví dụ 7: Điều chế rac-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-((2-flopyridin-3-yl)oxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyethyl)phenol

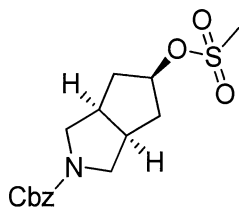
Con đường tổng hợp khác được sử dụng để tạo ra các ví dụ khác.

Sơ đồ 7



Bước 1:

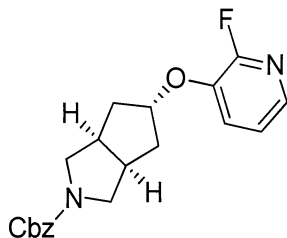
Điều chế (3aR,5s,6aS)-benzyl 5-((metylsulfonyl) oxy) hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-carboxylat



Thêm trietylamin (3mL, 23,74mmol) vào dung dịch (3aR, 5r, 6aS)-benzyl 5-hydroxyhexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-carboxylat (3,1g, 11,87mmol) trong diclometan (30mL) ở nhiệt độ phòng. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0°C và thêm từ từ metansulfonyl clorua (2,03g, 17,82mmol). Để hỗn hợp tạo thành ẩm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 3h. Làm ngừng dung dịch bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (25mL) và chiết với diclometan (200 mL x 3). Rửa phần chiết gom được với dung dịch nước muối (100mL), làm khô qua natri sulfat khan, lọc và cô đặc để thu được hợp chất tiêu đề (3aR, 5s, 6aS)-benzyl 5-((metylsulfonyl) oxy) hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-carboxylat (3g, 75%) dạng chất lỏng không màu. M+H tính được: 340,41; M+H tìm thấy: 340,1.

Bước 2:

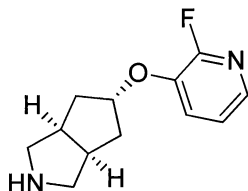
Điều chế (3aR,5s,6aS)-benzyl 5-(2-flopyridin) hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-carboxylat



Thêm 2-flopyridin-3-ol (0,349g, 3,097mmol) và xesi cacbonat (1,353g, 4,128mmol) vào dung dịch (3aR, 5s, 6aS)-benzyl 5-((metylsulfonyl)oxy) hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-carboxylat (0,7g, 2,064mmol) trong axetonitril (15mL), ở nhiệt độ phòng và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 4h. Cô đặc hỗn hợp phản ứng, pha loãng phần cặn bằng nước (100mL) và chiết với etyl axetat (200 mL x 2). Làm khô lớp hữu cơ gom được qua natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Tinh chế phần thô bằng thiết bị tinh chế combiflash sử dụng 20-25% etyl axetat trong hexan để thu được hợp chất tiêu đề (3aR,5s,6aS)-benzyl 5-(2-flopyridin) hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-carboxylat (0,8g, thô) dạng chất lỏng màu vàng nhạt. M+H tính được: 357,16; M+H tìm thấy: 357,2.

Bước 3:

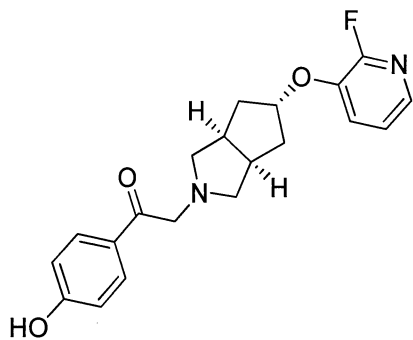
Điều chế (3aR,5s,6aS)-5-((2-flopyridin-3-yl)oxy) octahydroxyclopenta[c]pyrrol



Thêm Pd/C 10 % (âm 50%) (0,4g) vào dung dịch (3aR, 5s, 6aS)-benzyl 5-(2-flopyridin) hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-carboxylat (0,8g, 1,40mmol) trong ethanol (40mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 3h trong khí quyển hydro. Lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit và rửa bằng metanol. Cô đặc dịch lọc gom được và làm khô để thu được hợp chất tiêu đề (3aR,5s,6aS)-5-((2-flopyridin-3-yl)oxy) octahydroxyclopenta[c]pyrrol (0,4g, thô) dạng chất lỏng không màu. M+H tính được: 223,26; M+H tìm thấy: 223,3.

Bước 4:

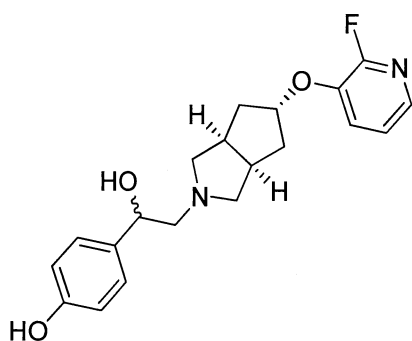
Điều chế 2-((3aR, 5s, 6aS)-5-((2-flopyridin-3-yl) oxy) hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-(4-hydroxyphenyl) etanon



Thêm trietylamin (0,58mL, 4,053mmol) vào dung dịch (3aR,5s,6aS)-5-((2-flopyridin-3-yl)oxy) octahydroxyclopenta[c]pyrrol (0,3g, 1,35mmol) trong axetonitril (10mL), sau đó thêm 2-brom-1-(4-hydroxyphenyl) etanon (0,232g, 1,081mmol) và khuấy huyền phù tạo thành ở nhiệt độ phòng trong 3h. Cô đặc hỗn hợp phản ứng, pha loãng phần cặn bằng nước (50mL) và chiết với etyl axetat (100 mL x 3). Làm khô lớp hữu cơ gom được qua natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Tinh chế phần thô bằng thiết bị tinh chế combiflash sử dụng 2-3% metanol trong diclometan để thu được hợp chất tiêu đề 2-((3aR,5s,6aS)-5-((2-flopyridin-3-yl)oxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-(4-hydroxyphenyl) etanon (0,13g, hiệu suất 27%) dạng chất rắn màu trắng. M+H tính được: 357,4; M+H tìm thấy: 357,2

Bước 5:

Điều chế rac-4-(2-((3aR, 5s, 6aS)-5-(2-flopyridin-3-yl)oxy hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyetyl) phenol

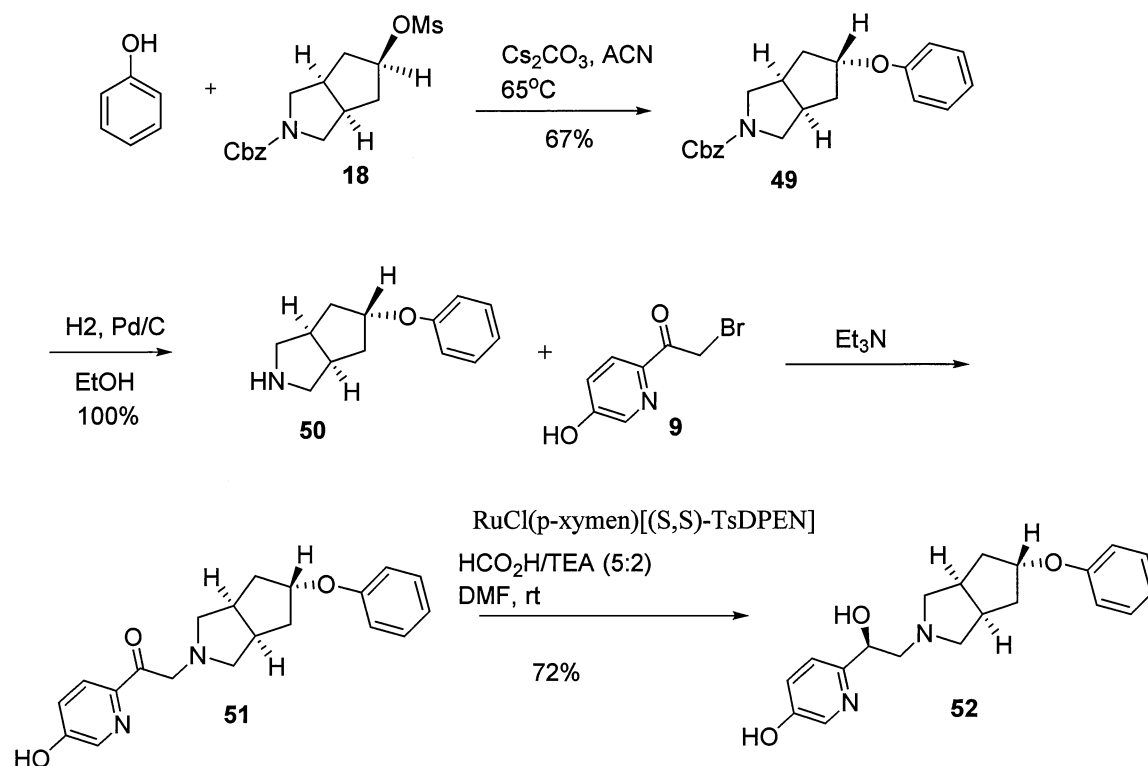


Thêm natri bo hydrua (0,15g, 4,21mmol) vào dung dịch 2-((3aR,5s,6aS)-5-((2-flopyridin-3-yl) oxy) hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-(4-hydroxyphenyl) etanon (0,15g, 0,421mmol) trong metanol (10mL) ở 0°C và khuấy huyền phù ở nhiệt độ phòng trong 3h. Cô đặc hỗn hợp phản ứng; pha loãng phần cặn bằng nước (50mL) và chiết bằng diclometan (100 mL x 2). Làm khô lớp hữu cơ gom được qua natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Tinh chế phần thô bằng thiết bị tinh chế combiflash sử dụng metanol 4% trong diclometan để thu được hợp chất tiêu đề 4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-flopyridin-3-

yl)oxyhexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyetyl) phenol (0,10g, hiệu suất 66,0%) dạng chất rắn màu trắng. M+H tính được: 359,41; M+H tìm thấy: 359,2.

Ví dụ 8 – Điều chế 6-((S)-1-hydroxy-2-((3aR,5R,6aS)-5-phenoxyhexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-yl)etyl)pyridin-3-ol

Sơ đồ 8:



Bước 1:

Điều chế benzyl (3aR,5s,6aS)-5-phenoxyhexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-carboxylat

Thêm phenol (9,27g, 98mmol) và xesi cacbonat (58,3g, 179mmol) vào dung dịch đã khuấy gồm benzyl (3aR,5r,6aS)-5 ((metylsulfonyl)oxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-carboxylat (30,35g, 90mmol) trong 600mL axetonitril. Khuấy hỗn hợp bằng cách gia nhiệt ở 65°C trong hai giờ và lọc qua nút lọc xelit. Rửa nút lọc xelit bằng axetonitril. Gôm dịch lọc và cô đặc. Sắc ký phần cận hai lần trên silica gel rửa giải bằng heptan/etyl axetat để thu được 20,15g (67%) benzyl (3aR,5s,6aS)-5-phenoxyhexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-carboxylat. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 338,3, 1,35 phút, phương pháp R.

Bước 2:

Điều chế (3aR,5s,6aS)-5-phenoxyoctahydroxyclopenta[c]pyrol

Thêm 2,9g PD/C 10% (loại degussa ẩm) vào huyền phù đã khuấy của benzyl (3aR,5s,6aS)-5-phenoxyhexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-carboxylat (20,08g, 59,6mmol) trong 700mL etanol. Khử khí hỗn hợp, sục và cho tiếp xúc với khí quyền hydro trong 1 giờ. Thêm 2,7g 10% paladi trên cacbon khác và khuấy hỗn hợp phản ứng trong một giờ. Lọc chất xúc tác với sự hỗ trợ của etanol ướt và cô đặc dịch lọc để thu được 12,23g (100%) (3aR,5s,6aS)-5-phenoxyoctahydroxyclopenta[c]pyrol. LCMS $[M+H]^+$ 204,3, 0,84 phút, phương pháp R.

Bước 3:

Điều chế 1-(5-hydroxypyridin-2-yl)-2-((3aR,5s,6aS)-5-phenoxyhexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-yl)etan-1-on

Hai dung dịch độc lập chứa 2-brom-1-(5-hydroxypyridin-2-yl)ethan-1-on (8,75g, 29,6mmol) trong 30 mL DMF và (3aR,5s,6aS)-5-phenoxyoctahydroxyclopenta[c]pyrol (8,22g, 40,5mmol) trong 40 mL DMF/2-metyltetrahydrofuran (1:3) được thêm riêng biệt ở cùng tốc độ vào dung dịch đang được khuấy triethylamin (3,09mL, 22,18mmol) trong 20 mL 2-metyltetrahydrofuran trong bể đá trong một giờ. Sau 1,5 giờ khuấy kể từ lúc bắt đầu thêm, làm ngừng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch kali dihydro phosphat bão hòa. Chiết lớp chứa nước với diclometan. Rửa lớp hữu cơ với nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc qua miếng lọc florisil với sự hỗ trợ etyl axetat-etanol và cô đặc thành dầu màu cam. Sắc ký dầu trên silica gel rửa giải bằng diclometan-etyl axetat-EtOH.

Thêm nước muối vào dung dịch phosphat chứa nước. Chiết với etyl axetat, làm khô lớp hữu cơ (Na_2SO_4) và lọc qua miếng lọc florisil với sự hỗ trợ của etyl axetat-EtOH. Dung dịch hữu cơ được cô đặc cho tới khi quan sát thấy tinh thể. Thu chất rắn bằng cách lọc và làm khô. Thu được tổ hợp 7,19g (72%) 1-(5-hydroxypyridin-2-yl)-2-((3aR,5s,6aS)-5-phenoxyhexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-yl)ethan-1-on. LCMS $[M+H]^+$ 339,3, 1,13 phút, phương pháp R.

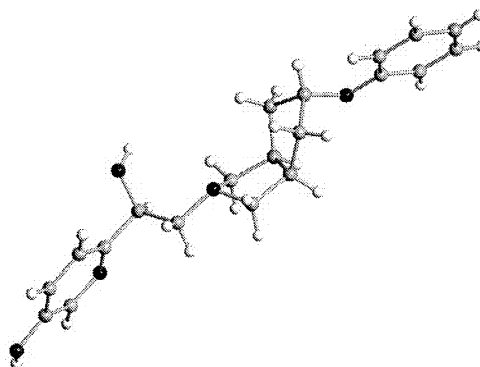
Bước 4:

Điều chế 6-((S)-1-hydroxy-2-((3aR,5R,6aS)-5-phenoxyhexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-yl)etyl)pyridin-3-ol

Thêm dung dịch chứa axit formic (4,01mL, 106mmol) và triethylamin (5,94mL, 42,5mmol) vào dung dịch được sục khí nitơ đã khuấy chứa 1-(5-hydroxypyridin-2-yl)-2-((3aR,5s,6aS)-5-phenoxyhexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-yl)ethan-1-on (7,19g, 21,27mmol) và $\text{RuCl}(\text{p-xymen})[(\text{S,S})\text{-TsDPEN}]$ (0,541g, 0,851mmol) trong 100mL DMF. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng qua đêm. Làm ngừng phản ứng bằng dung dịch

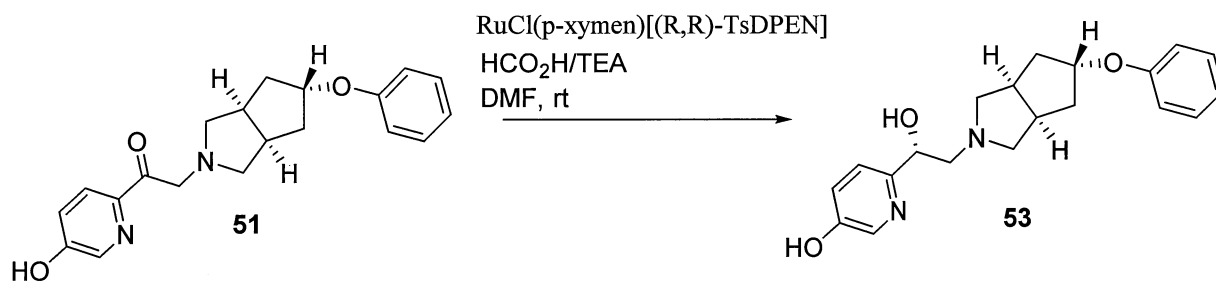
NaHCO₃ chứa nước. Thêm etyl axetat và rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô (Na₂SO₄) và lọc. Đưa dịch lọc qua miếng lọc florisil với sự hỗ trợ của etyl axetat-etanol và cô đặc. Sau đó sắc ký phân cận trên silica gel rửa giải bằng MeOH-DCM và cô đặc cho tới khi quan sát thấy tinh thể. Thu chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng heptan, ête, và làm khô. Cô đặc dịch lọc thu được lần khác, mà được gom lại để thu được 5,15g 6-((S)-1-hydroxy-2-((3aR,5R,6aS)-5-phenoxyhexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)ethyl)pyridin-3-ol dạng chất rắn. Chất rắn còn được tinh chế bằng SFC điều chế (phương pháp S). Xử lý dung dịch metanol thu được bằng 400mg chất chống muối Si-Triamine trong hơn 8 giờ, lọc và cô đặc để thu được 4,07g (80%) 6-((S)-1-hydroxy-2-((3aR,5R,6aS)-5-phenoxyhexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)ethyl)pyridin-3-ol. Độ tinh khiết > 98% và mức độ Ruthenium tìm thấy là 54ppm. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,66 (dt, J=12,75, 4,75Hz, 2H) 1,83 – 1,94 (m, 2H) 2,30 (dt, J=8,74, 6,69Hz, 2H) 2,52 – 2,60 (m, 4H) 2,65 (dd, J=12,10, 5,01Hz, 1H) 4,60 (dd, J=7,34, 5,14Hz, 1H) 4,80 (quin, J=4,62Hz, 1H) 4,99 (br s, 1H) 6,82 – 6,91 (m, 3H) 7,13 (dd, J=8,56, 2,81Hz, 1H) 7,23 – 7,31 (m, 3H) 8,03 (d, J=2,45Hz, 1H) 9,67 (br s, 1H); LCMS [M+H]⁺ 341,4, 0,91 phút, phương pháp R

Hóa học lập thể tuyệt đối được xác nhận bằng tinh thể học tia X.



Ví dụ 9 – Điều chế 6-((R)-1-hydroxy-2-((3aR,5S,6aS)-5-phenoxyhexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)ethyl)pyridin-3-ol

Sơ đồ 9



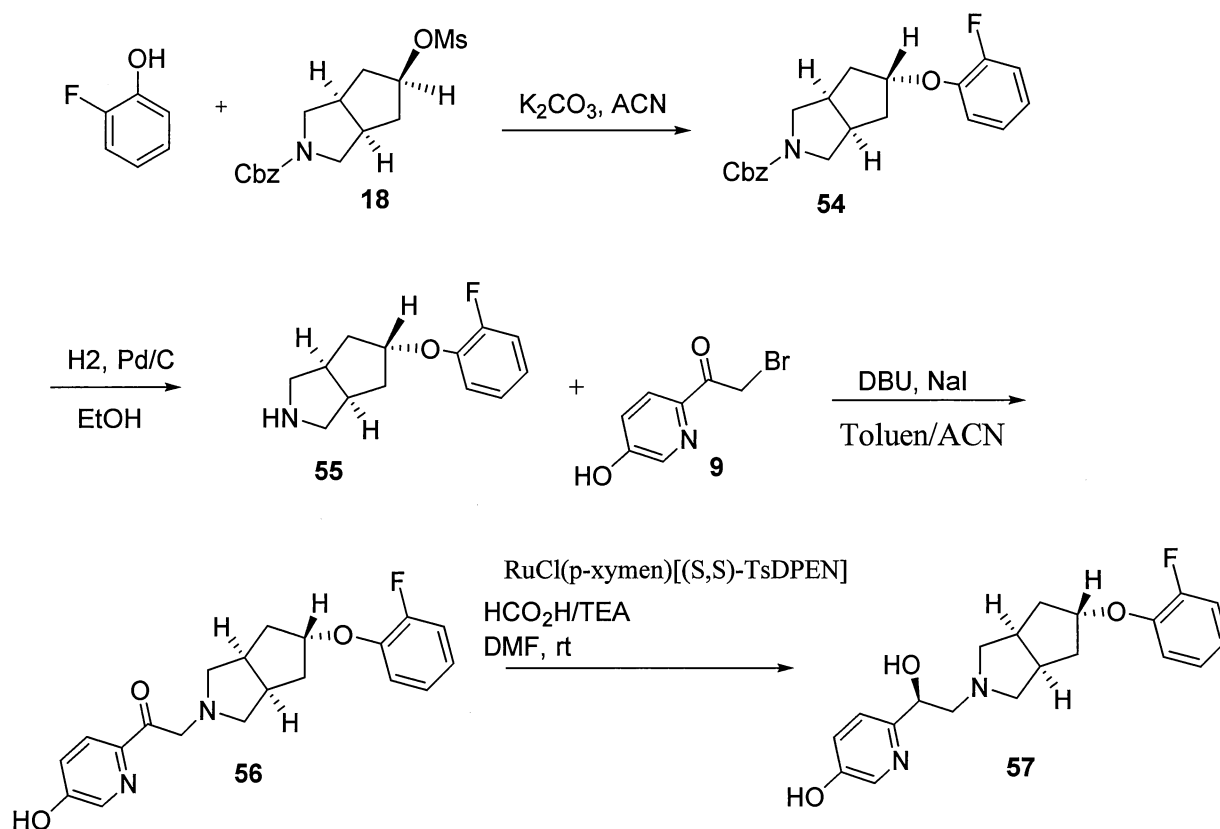
Bước 1:

Điều chế 6-((R)-1-hydroxy-2-((3aR,5S,6aS)-5-phenoxyhexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)ethyl)pyridin-3-ol

Thêm dung dịch chứa axit formic (0,112mL, 2,96mmol) và TEA (0,165mL, 1,18mmol) dung dịch được sục khí nitơ đã được khuấy 1-(5-hydroxypyridin-2-yl)-2-((3aR,5s,6aS)-5-phenoxyhexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)ethan-1-on (0,20g, 0,59mmol) và $\text{RuCl(p-xymen)[(R,R)-TsDPEN]}$ (0,015g, 0,024mmol) trong 15mL DMF. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng qua đêm. Làm ngừng phản ứng bằng dung dịch NaHCO_3 chứa nước. Thêm etyl axetat và rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và lọc. Đưa dịch lọc qua miếng lọc florisil với sự hỗ trợ của etyl axetat-etanol và cô đặc. Tinh chế phân cận bằng SFC điều chế (phương pháp S) để thu được 71mg (35%) 6-((R)-1-hydroxy-2-((3aR,5S,6aS)-5-phenoxyhexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)ethyl)pyridin-3-ol. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9,68 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 2,5\text{Hz}$, 1H), 7,55 – 7,20 (m, 3H), 7,13 (dd, $J = 2,8, 8,5\text{Hz}$, 1H), 6,97 – 6,76 (m, 3H), 5,00 (s, 1H), 4,81 (p, $J = 4,6\text{Hz}$, 1H), 4,60 (t, $J = 5,6\text{Hz}$, 1H), 2,79 – 2,44 (m, 5H), 2,44 – 2,18 (m, 2H), 2,04 – 1,79 (m, 2H), 1,66 (dt, $J = 4,6, 12,7\text{Hz}$, 2H); LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 341,3, 0,92min, phương pháp R.

Ví dụ 10 – Điều chế 6-((S)-2-((3aR,5R,6aS)-5-(2-flophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyethyl)pyridin-3-ol

Sơ đồ 10



Bước 1:

Điều chế benzyl (3aR,5s,6aS)-5-(2-flophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-carboxylat

Thêm 2-flophenol (7,89mL, 88mmol) vào huyền phù của kali cacbonat (26,9g, 194mmol) trong MeCN (Thể tích: 400mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, sau đó thêm benzyl (3aR,5r,6aS)-5-((metylsulfonyl)oxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-carboxylat (30g, 88mmol) dạng chất rắn vào huyền phù này. Khuấy huyền phù ở nhiệt độ phòng trong 10 phút và gia nhiệt ở $60^\circ C$ qua đêm và sau đó thêm 6 giờ nữa. Pha loãng phản ứng với axetonitril bổ sung (200mL) và gia nhiệt qua đêm. Để huyền phù nguội đến nhiệt độ phòng và lọc qua nút lọc Xelit. Làm bay hơi một phần dịch lọc và pha loãng với EtOAc (200mL) và nước (200mL). Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, làm khô qua $MgSO_4$, lọc và cô đặc. Nạp phần cặn vào cột Redisep 750g và rửa giải bằng n-heptan: EtOAc gradient (0-40%). Thu các phần, gom và làm bay hơi để thu được dầu màu vàng nhạt, kết tinh dầu này trên băng cách để yên để thu được benzyl (3aR,5s,6aS)-5-(2-flophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-carboxylat (22,6g; hiệu suất 72%). LC-MS: $[M+H]^+$ 356,3, $R_t = 1,88$ phút, phương pháp R.

Bước 2:

Điều chế (3aR,5s,6aS)-5-(2-flophenoxy)octahydroxyclopenta[c]pyrrol

Nạp 10% paladi trên cacbon (ẩm – degussa) (0,644g, 0,605 mmol; 10 mol %) vào dung dịch được khuấy chứa benzyl (3aR,5s,6aS)-5-(2-flophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-carboxylat (22,6g, 60,5mmol) trong etanol (Thể tích: 400mL) trong nitơ. Sau đó đặt huyền phù đã khuấy trong bóng khí hydro (một số giai đoạn chân không/giai đoạn nạp hoàn thành) và sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Đặt hỗn hợp phản ứng trong khí quyển N₂. Loại bỏ chất xúc tác qua việc lọc hút qua nút lọc xelit, và cô đặc dịch lọc trong vacuuo để thu được (3aR,5s,6aS)-5-(2-flophenoxy)octahydroxyclopenta[c]pyrrol dạng dầu màu vàng nhạt (14,2 g; hiệu suất 100%). LC-MS: [M+H]⁺ 222,2 Rt = 0,85 phút, phương pháp R.

Bước 3:

Điều chế 2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-flophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-(5-hydroxypyridin-2-yl)etan-1-on

Dung dịch A: (3aR,5s,6aS)-5-(2-flophenoxy)octahydroxyclopenta[c]pyrrol (9,48g, 42,9mmol) và triethylamin (3,45mL, 24,74mmol) trong DMF (45mL). Dung dịch B: 2-brom-1-(5-hydroxypyridin-2-yl)etan-1-on (9,5g, 33,0mmol) trong DMF (45mL).

Bơm cùng lúc dung dịch A và dung dịch B (ở 1,0 ml/ phút) trộn bằng máy trộn T-piece, sau đó là vòng phản ứng 10ml (tổng thời gian duy trì 5 phút), và thu phần ra vào lọ phản ứng được khuấy chứa diclometan và dung dịch KH₂PO₄ 10%. Tách dung dịch hai pha, và làm khô lớp hữu cơ qua Na₂SO₄, làm bay hơi trong chân không cao để loại bỏ dung môi nhiều nhất có thể mà không cần gia nhiệt bề nước trên 20°C. Sau đó nạp dung dịch cam/nâu sẫm vào nút lọc silica khô lớn, và rửa bằng DCM, sau đó rửa giải qua cột Redisep 750g sử dụng cột gradient DCM/ [EtOAc/ EtOH (3:1)] để thu được 2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-flophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-(5-hydroxypyridin-2-yl)ethan-1-on dạng bột màu cam (6,7g). LC-MS: [M+H]⁺ 357,3, Rt = 1,08 phút, phương pháp R.

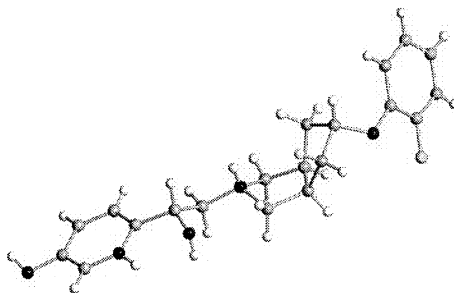
Bước 4:

Điều chế 6-((S)-2-((3aR,5R,6aS)-5-(2-flophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyetyl)pyridin-3-ol

Khử khí 2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-flophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-(5-hydroxypyridin-2-yl)etan-1-on (6,7g, 18,8mmol) trong DMF (Thể tích: 94mL) trong dòng N₂ trong 10 phút. Nạp vào hỗn hợp phản ứng hỗn hợp tạo sẵn gồm axit formic (3,55mL, 94mmol) và triethylamin (5,24mL, 37,6mmol). Sau đó cho vào hỗn hợp này chất xúc tác RuCl(p-xymen)-[(S,S-pTs-DPEN)] (0,359g, 0,564mmol), và khuấy phản ứng ở nhiệt độ

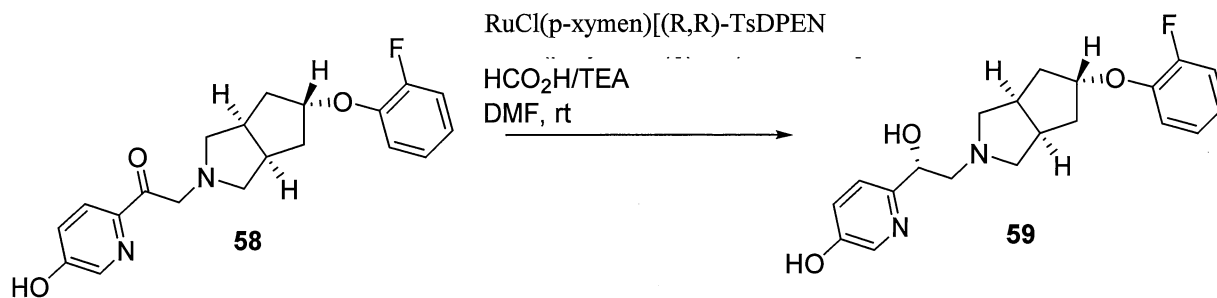
phòng trong khí quyển N₂ trơ. Sau 16 giờ, thêm chất xúc tác bổ sung (1mol %) (tổng 4 mol % được thêm vào phản ứng) và khuấy phản ứng thêm 7 giờ. Làm ngừng phản ứng với dung dịch NaHCO₃ bão hòa và pha loãng bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ qua Na₂SO₄, lọc và cô đặc (bể nước 40°C) thành cặn thô màu nâu tối, cặn này được nạp trực tiếp vào silica khô (dạng DMF cô đặc) và rửa giải bằng cột Redisep 330g với DCM / MeOH (0-30%) để thu được chất rắn màu xanh lá cây nhạt. Đưa chất rắn vào trong metyl tert-butyl ête (MTBE) hồi lưu, và được lọc nóng. Xử lý dịch lọc bằng than, lọc và làm bay hơi để thu được chất rắn. Đưa chất rắn ngược lại MTBE nóng (150mL), sau đó thêm n-heptan (150mL), và tái kết tinh qua đêm, sau đó lọc và rửa giải bằng n-heptan thu được chất rắn màu trắng đục. Làm khô chất rắn trong lò nung chân không trong 3 ngày (ở 40°C) để thu được 6-((S)-2-((3aR,5R,6aS)-5-(2-flophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyetyl)pyridin-3-ol (3,38g). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,67 (s, 1H), 8,13 – 7,87 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,5Hz, 1H), 7,22 – 7,00 (m, 4H), 7,00 – 6,77 (m, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,84 (q, J = 4,4Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 2,77 – 2,40 (m, 5H), 2,39 – 2,20 (m, 2H), 1,93 (dd, J = 4,3, 8,8Hz, 2H), 1,65 (dt, J = 4,8, 13,0Hz, 2H).LC-MS: [M+H]⁺ 359,4 Rt = 0,93 phút, phương pháp R.

Hóa học lập thể tuyệt đối được xác định bằng tinh thể học tia X.



Ví dụ 11 – Điều chế 6-((R)-2-((3aR,5S,6aS)-5-(2-flophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyetyl)pyridin-3-ol

Sơ đồ 11



Bước 1:

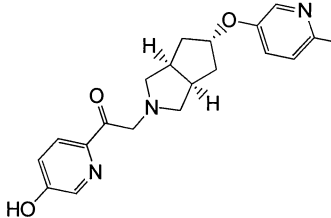
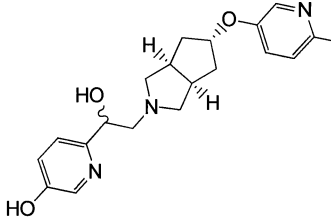
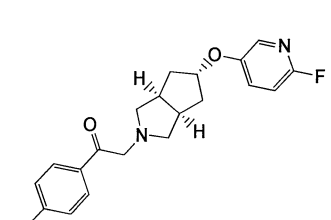
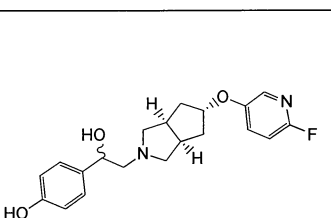
Điều chế 6-((R)-2-((3aR,5S,6aS)-5-(2-flophenoxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyethyl)pyridin-3-ol

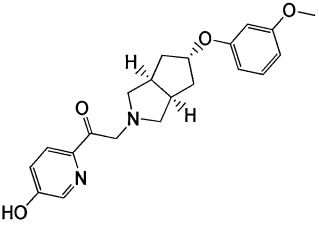
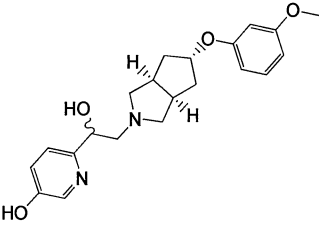
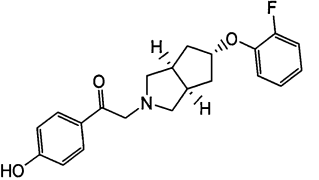
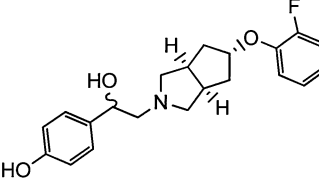
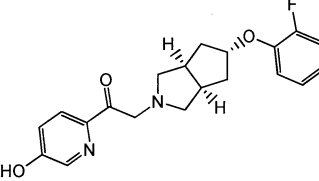
Khử khí 2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-flophenoxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-(5-hydroxypyridin-2-yl)etan-1-on (0,25g, 0,70mmol) trong DMF (Thể tích: 1mL) trong dòng N_2 trong 10 phút. Nạp vào hỗn hợp phản ứng bằng hỗn hợp tạo sẵn gồm axit formic (49,9mg, 0,70mmol) và triethylamin (0,196mL, 1,40mmol). Sau đó cho vào hỗn hợp này chất xúc tác $\text{RuCl(p-xymen)-[(R,R-pTs-DPEN)]}$ (13,4mg, 0,021mmol), và khuấy phản ứng ở nhiệt độ phòng trong khí quyển N_2 trở qua đêm. Làm ngừng phản ứng bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa và pha loãng với EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ qua Na_2SO_4 , lọc và cô đặc. Tinh chế phân cực bằng SFC (phương pháp S) để thu được 6-((R)-2-((3aR,5S,6aS)-5-(2-flophenoxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyethyl)pyridin-3-ol dạng bột màu be (121mg, 46%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9,69 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 2,4\text{Hz}$, 1H), 7,29 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 1H), 7,24 – 6,99 (m, 4H), 6,99 – 6,80 (m, 1H), 4,98 (d, $J = 4,4\text{Hz}$, 1H), 4,92 – 4,77 (m, 1H), 4,60 (dt, $J = 4,5, 8,4\text{Hz}$, 1H), 2,74 – 2,44 (m, 5H), 2,42 – 2,18 (m, 2H), 2,06 – 1,82 (m, 2H), 1,65 (dt, $J = 4,9, 13,1\text{Hz}$, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 359,4 Rt = 0,99 phút, phương pháp R.

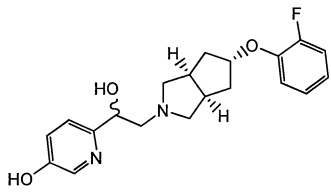
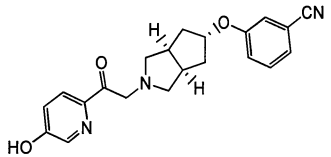
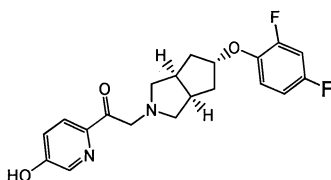
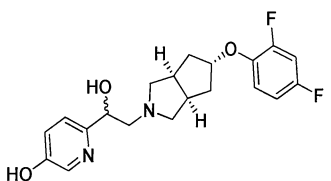
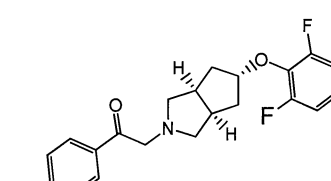
Bảng-3: Các hợp chất sau đây được điều chế bằng phương pháp được mô tả ở trên.

Cấu trúc	Danh pháp IUPAC	M+H tính được	M+H tìm thấy	Thời gian lưu (phút)	Phươn g pháp

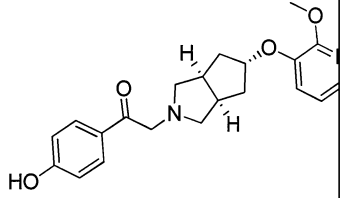
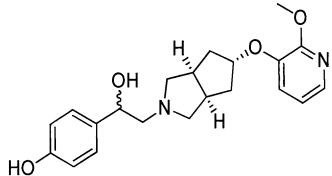
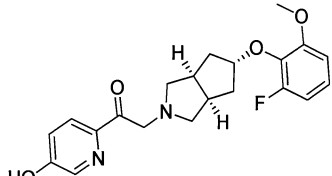
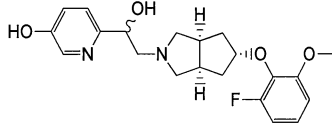
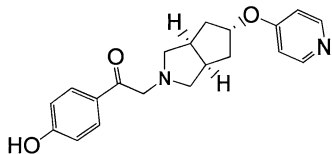
	1-(4-hydroxyphenyl)-2- ((3aR,5s,6aS)-5-((2- methylpyridin-3- yl)oxy)hexahydrocyclop enta[c]pyrrol-2(1H)- yl)etanon	353,4	353,2	0,864	M
	rac-4-(1-hydroxy-2- ((3aR,5s,6aS)-5-((2- methylpyridin-3- yl)oxy)hexahydrocyclop enta[c]pyrrol-2(1H)- yl)etyl)phenol	355,44	355,2	1,091	A
	1-(4-hydroxyphenyl)-2- ((3aR,5s,6aS)-5- phenoxyhexahydrocyclo penta[c]pyrrol-2(1H)- yl)etanon	338,41	338,2	1,964	A
	rac-4-(1-hydroxy-2- ((3aR,5s,6aS)-5- phenoxyhexahydrocyclo penta[c]pyrrol-2(1H)- yl)etyl)phenol	340,42	340,2	1,822	A
	1-(5-hydroxypyridin-2- yl)-2-((3aR,5s,6aS)-5- phenoxyhexahydrocyclo penta[c]pyrrol-2(1H)- yl)etanon	339,40	339,2	6,337	N
	rac-4-(1-hydroxy-2- ((3aR,5s,6aS)-5- phenoxyhexahydrocyclo penta[c]pyrrol-2(1H)-	341,42	341,2	1,936	A

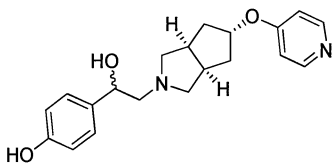
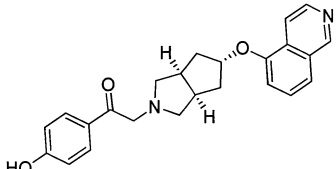
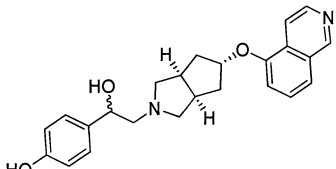
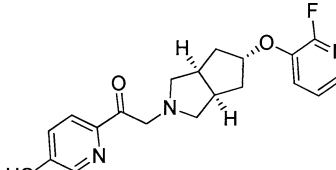
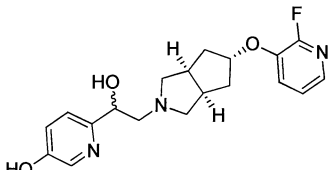
	yl)ethyl)phenol				
	2-((3aR,5s,6aS)-5-((6-flopyridin-3-yl)oxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-(5-hydroxypyridin-2-yl)etanon	358,38	358,2	1,744	A
	rac-6-(2-((3aR,5s,6aS)-5-((6-flopyridin-3-yl)oxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyethyl)pyridin-3-ol	360,39	360,2	1,487	A
	1-(3-flo-4-hydroxyphenyl)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(pyridin-3-yloxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)etanon	357,39	357,2	2,284	A
	rac-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-((6-flopyridin-3-yl)oxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyethyl)phenol	359,41	359,2	2,095	A

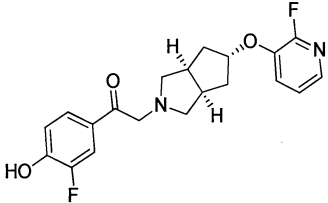
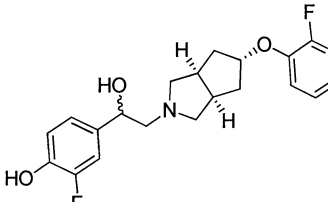
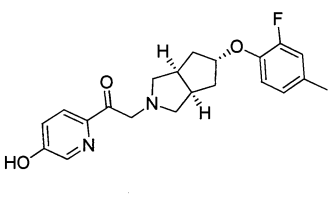
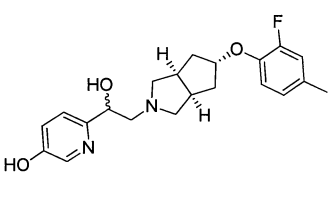
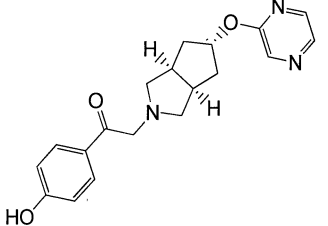
	1-(5-hydroxypyridin-2-yl)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(3-methoxyphenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)etanone	369,43	369,5	1,953	A
	rac-6-(1-hydroxy-2-((3aR,5s,6aS)-5-(3-methoxyphenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)ethyl)pyridin-3-ol	371,44	371,5	1,699	A
	2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-fluorophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-(4-hydroxyphenyl)etanone	356,4	356,2	1,991	A
	rac-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-fluorophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyethyl)phenol	358,4	358,2	1,839	A
	2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-fluorophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-(5-hydroxypyridin-2-yl)etanone	357,3	357,2	2,022	A

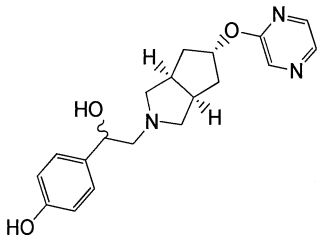
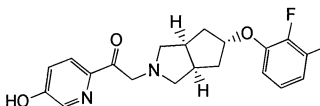
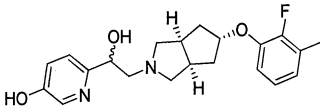
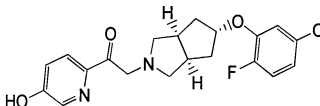
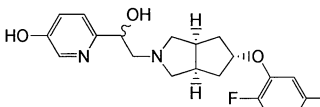
	rac-6-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-(2-(5-hydroxypyridin-2-yl)-2-oxoethyl)octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl)oxy)benzonitril)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyethylpyridin-3-ol	359,4	359,2	1,755	A
	3-(((3aR,5s,6aS)-2-(2-(5-hydroxypyridin-2-yl)-2-oxoethyl)octahydrocyclopenta[c]pyrrol-5-yl)oxy)benzonitril	364,4	364,2	1,965	A
	2-((3aR,5s,6aS)-5-(2,4-diflophenoxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-(5-hydroxypyridin-2-yl)etanon	375,39	375,4	2,084	A
	rac-6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-(2,4-diflophenoxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyethylpyridin-3-ol	377,16	377,2	2,374	J
	2-((3aR,5s,6aS)-5-(2,6-diflophenoxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-(4-hydroxyphenyl)etanon	374,4	374,2	3,024	K

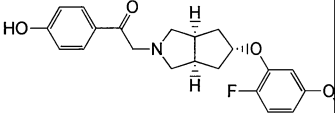
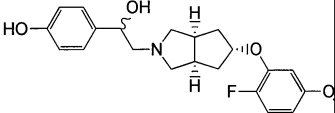
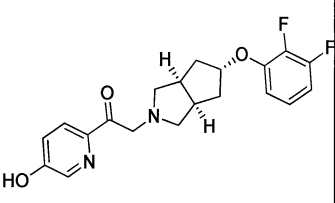
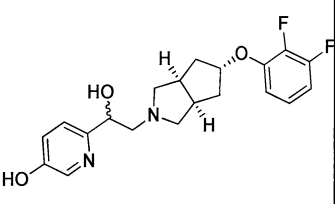
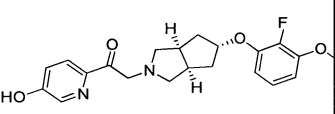
	rac-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(2,6-diflophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyethyl)phenol	376,41	376,2	2,756	A
	2-((3aR,5s,6aS)-5-(2,6-diflophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-(5-hydroxypyridin-2-yl)etanon	375,38	375,1	2,876	K
	rac-6-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(2,6-diflophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyethyl)pyridin-3-ol	377,4	377,2	2,672	K
	2-((3aR,5s,6aS)-5-(2,4-diflophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-(4-hydroxyphenyl)etanon	374,39	374,1	1,514	O
	rac-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(2,4-diflophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyethyl)phenol	376,42	376,1	2,957	K

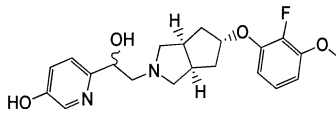
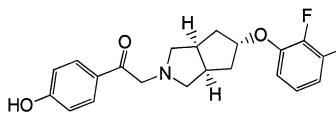
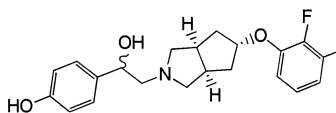
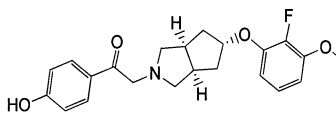
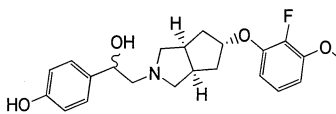
	1-(4-hydroxyphenyl)-2-((3aR,5s,6aS)-5-((2-metoxypyridin-3-yl)oxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)etanone	369,43	369,2	1,856	A
	rac-4-(1-hydroxy-2-((3aR,5s,6aS)-5-((2-metoxypyridin-3-yl)oxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)ethyl)phenol	371,44	371,2	1,652	A
	2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-fluoro-6-methoxyphenoxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-(5-hydroxypyridin-2-yl)etanone	387,42	387,1	2,973	J
	rac-6-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-fluoro-6-methoxyphenoxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyethyl)pyridin-3-ol	389,43	389,2	2,503	J
	1-(4-hydroxyphenyl)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(pyridin-4-yloxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)etanone	339,0	339,2	3,141	C

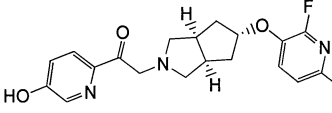
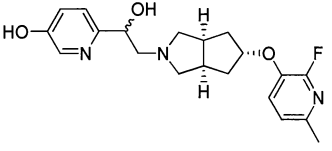
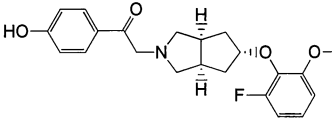
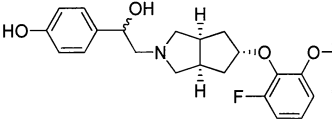
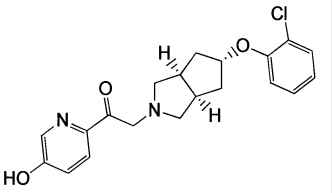
	rac-4-(1-hydroxy-2- ((3aR,5s,6aS)-5- (pyridin-4- yloxy)hexahydrocyclope nta[c]pyrrol-2(1H)- yl)ethyl)phenol	341,42	341,2	3,532	L
	1-(4-hydroxyphenyl)-2- ((3aR,5s,6aS)-5- (isoquinolin-5- yloxy)hexahydrocyclope nta[c]pyrrol-2(1H)- yl)etanon	389,46	389,2	1,462	A
	rac-4-(1-hydroxy-2- ((3aR,5s,6aS)-5- (isoquinolin-5- yloxy)hexahydrocyclope nta[c]pyrrol-2(1H)- yl)ethyl)phenol	391,47	391,2	1,326	A
	2-((3aR,5s,6aS)-5-((2- flopyridin-3- yl)oxy)hexahydrocyclop enta[c]pyrrol-2(1H)-yl)- 1-(5-hydroxypyridin-2- yl)etanon	358,38	358,2	1,853	A
	rac-6-(2-((3aR,5s,6aS)- 5-((2-flopyridin-3- yl)oxy)hexahydrocyclop enta[c]pyrrol-2(1H)-yl)- 1-hydroxyethyl)pyridin- 3-ol	360,39	360,2	1,386	A

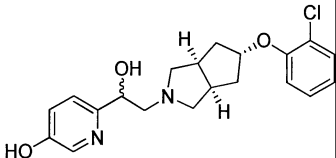
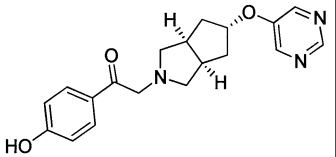
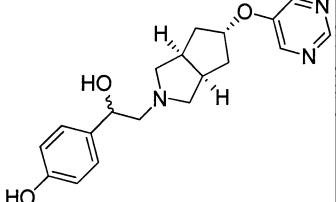
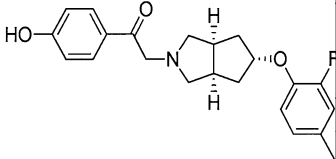
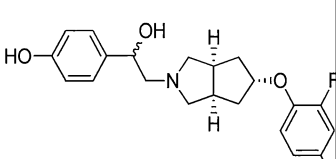
	1-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-(((3aR,5s,6aS)-5-((2-flopyridin-3-yl)oxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)etanon	375,38	375,1	1,72	A
	rac-2-fluoro-4-((2-((3aR,5s,6aS)-5-((2-flopyridin-3-yl)oxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyethyl)phenol	377,4	377,2	1,67	A
	2-(((3aR,5s,6aS)-5-(2-fluoro-4-methylphenoxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-(5-hydroxypyridin-2-yl)etanon	371,17	371,2	3,109	A
	rac-6-(2-(((3aR,5s,6aS)-5-(2-fluoro-4-methylphenoxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyethyl)pyridin-3-ol	373,43	373,2	2,628	J
	1-(4-hydroxyphenyl)-2-(((3aR,5s,6aS)-5-(pyrazin-2-yloxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)etanon	340,38	340,2	2,517	J

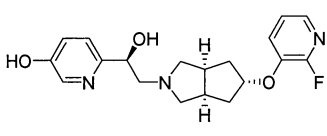
	rac-4-(1-hydroxy-2-((3aR,5s,6aS)-5-(pyrazin-2-yloxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)ethyl)phenol	342,40	342,3	6,803	C
	2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-fluorophenyl)oxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-(5-hydroxypyridin-2-yl)ethanon	371,42	371,2	3,109	K
	rac-6-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-fluorophenyl)oxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyethyl)pyridin-3-ol	373,43	373,5	2,616	J
	2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-fluorophenyl)oxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-(5-hydroxypyridin-2-yl)ethanon	387,42	387,2	3,011	J
	rac-6-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-fluorophenyl)oxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyethyl)pyridin-3-ol	389,43	389,2	2,535	J

	2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-fluorophenoxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-(4-hydroxyphenyl)ethanone	386,43	386,2	2,6	J
	rac-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-fluorophenoxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyethyl)phenol	388,44	388,3	2,752	J
	2-((3aR,5r,6aS)-5-(2,3-difluorophenoxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-(5-hydroxypyridin-2-yl)ethanone	375,14	375,4	1,477	O
	rac-6-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(2,3-difluorophenoxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyethyl)pyridin-3-ol	377,16	377,2	2,585	A
	2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-fluorophenoxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-(5-hydroxypyridin-2-yl)ethanone	387,42	387,2	2,54	J

	rac-6-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-fluoro-3-methoxyphenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyethyl)pyridin-3-ol	389,43	389,2	2,493	A
	2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-fluoro-3-methylphenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-(4-hydroxyphenyl)ethanon	370,43	370,2	2,9	K
	rac-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-fluoro-3-methylphenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyethyl)phenol	372,45	372,2	2,851	A
	2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-fluoro-3-methoxyphenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-(4-hydroxyphenyl)ethanon	386,43	386,2	2,795	A
	rac-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-fluoro-3-methoxyphenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyethyl)phenol	388,44	388,5	2,717	A

	2-((3aR,5s,6aS)-5-((2-fluoro-6-methylpyridin-3-yl)oxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-(5-hydroxypyridin-2-yl)ethanon	372,41	372,2	2,63	A
	rac-6-(2-((3aR,5s,6aS)-5-((2-fluoro-6-methylpyridin-3-yl)oxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyethyl)pyridin-3-ol	374,42	374,2	2,36	A
	2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-fluoro-6-methoxyphenoxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-(4-hydroxyphenyl)ethanon	386,43	386,2	2,807	K
	rac-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-fluoro-6-methoxyphenoxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyethyl)phenol	388,44	388,3	2,727	A
	2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-chlorophenoxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-(5-hydroxypyridin-2-yl)ethanon	373,85	373,1	2,891	K

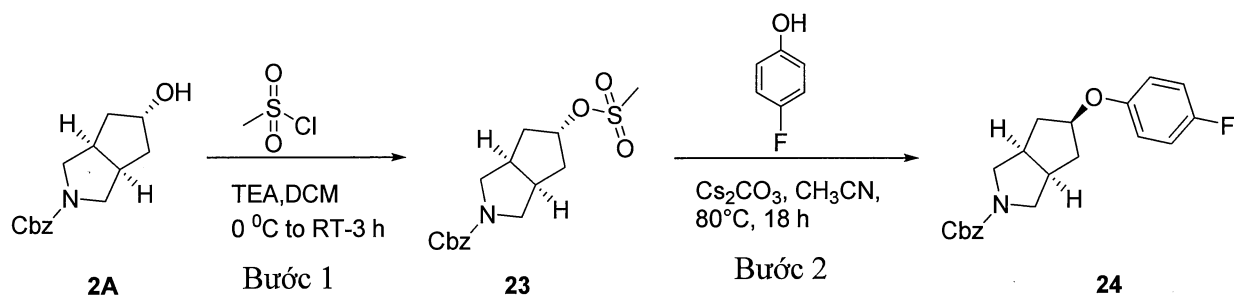
	rac-6-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-chlorophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyethyl)pyridin-3-ol	375,86	375,1	2,613	A
	1-(4-hydroxyphenyl)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(pyrimidin-5-yloxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-yl)etanon	340,16	340,2	2,262	A
	rac-4-(1-hydroxy-2-((3aR,5s,6aS)-5-(pyrimidin-5-yloxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-yl)ethyl)phenol	342,40	342,3	2,05	P
	2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-fluoro-4-methylphenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-yl)-1-(4-hydroxyphenyl)etanon	370,43	370,2	2,913	A
	rac-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-fluoro-4-methylphenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyethyl)phenol	372,45	372,2	2,852	Q

	6-((S)-2-((3aR,5R,6aS)-5-((2-flopyridin-3-yl)oxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyethyl)pyridin-3-ol	360,16	360,2	1,276	A
---	---	--------	-------	-------	---

Chất đồng phân phụ 2A cũng có thể được sử dụng để tạo các hợp chất với cấu hình tương đối ngược như được thể hiện trong các ví dụ sau.

Ví dụ 12- Điều chế (3aR,5r,6aS)-benzyl 5-(4-flophenoxyl)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-carboxylat

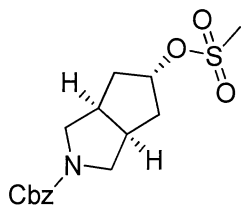
Sơ đồ 12:



Chất đồng phân chính

Bước 1:

Điều chế (3aR,5s,6aS)-benzyl 5-((metylsulfonyl)oxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-carboxylat

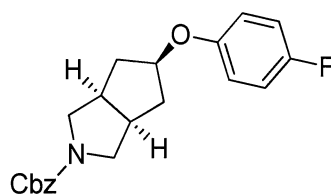


Thêm trietylamin (2,24mL, 16,091mmol) vào dung dịch (3aR,5s,6aS)-benzyl 5-hydroxyhexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-carboxylat (1,4g, 5,364mmol) trong diclometan (30mL) ở nhiệt độ phòng. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0°C và thêm từ từ metansulfonyl

clorua (1,1mL, 10,727mmol). Để hỗn hợp tạo thành ấm lên nhiệt độ phòng và khuấy trong 3h. Pha loãng dung dịch với nước đá (25mL) và chiết bằng diclometan (100 mL x 3). Rửa dịch chiết gom được với dung dịch natri bicacbonat (100mL), làm khô qua natri sulfat khan, lọc và cô đặc để thu được hợp chất tiêu đề (3aR,5s,6aS)-benzyl 5-((metylsulfonyl)oxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-carboxylat (1,8g, 98,9%) dạng chất lỏng màu nâu. M+H tính được: 340,4 ; M+H tìm thấy: 340,1.

Bước 2:

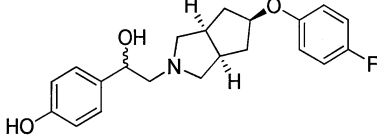
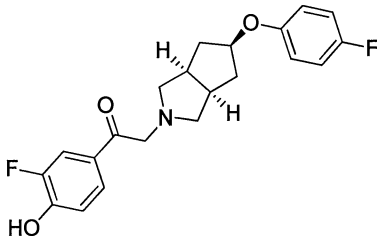
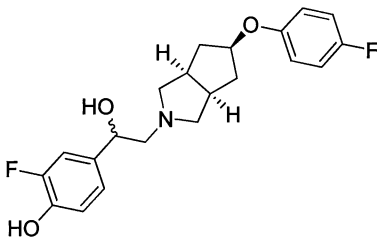
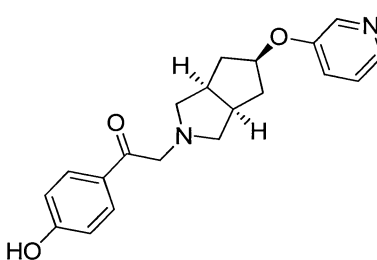
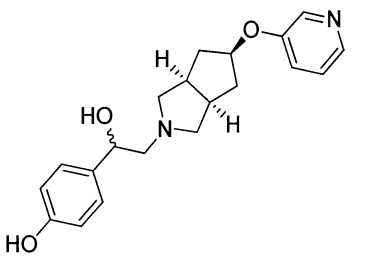
Điều chế (3aR,5r,6aS)-benzyl 5-(4-flophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-carboxylat

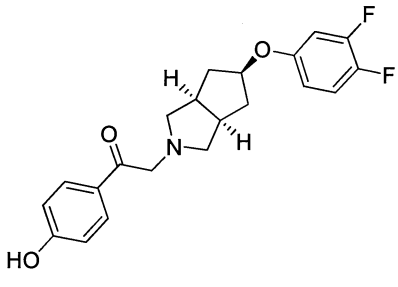
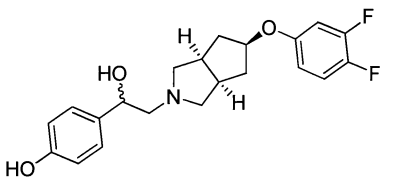
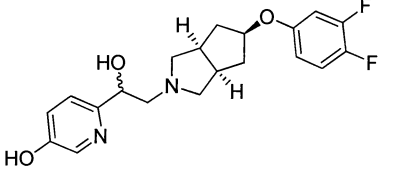
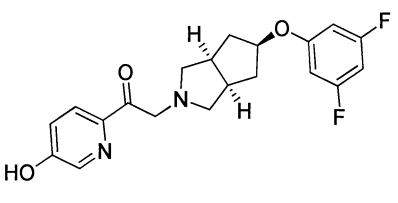
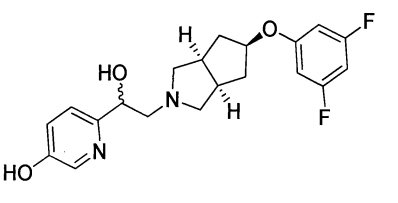


Thêm 4-flophenol (1,0g, 8,849mmol) và xesi cacbonat (2,87g, 8,849mmol) vào dung dịch (3aR,5s,6aS)-benzyl 5-((metylsulfonyl)oxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-carboxylat (1,5g, 4,424mmol) trong axetonitril (20mL) ở nhiệt độ phòng. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 18h. Sau khi hoàn thành phản ứng (kiểm soát bởi TLC), lọc hỗn hợp phản ứng và cô đặc dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng thiết bị tinh chế combiflash sử dụng etyl axetat 10% trong hexan để thu được hợp chất tiêu đề (3aR,5r,6aS)-benzyl 5-(4-flophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-carboxylat (0,7g, hiệu suất 44,58%) dạng chất lỏng không màu. M+H tính được: 356,4; M+H tìm thấy: 356,3.

Bảng-4: Các hợp chất sau đây được điều chế bằng phương pháp của Ví dụ 12.

Cấu trúc	Danh pháp IUPAC	M+H tính được	M+H tìm thấy	Thời gian lưu (phút)	Phươn g pháp
	2-(((3aR,5r,6aS)-5-(4-flophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-(4-hydroxyphenyl)etanone	356,4	356,2	2,061	A

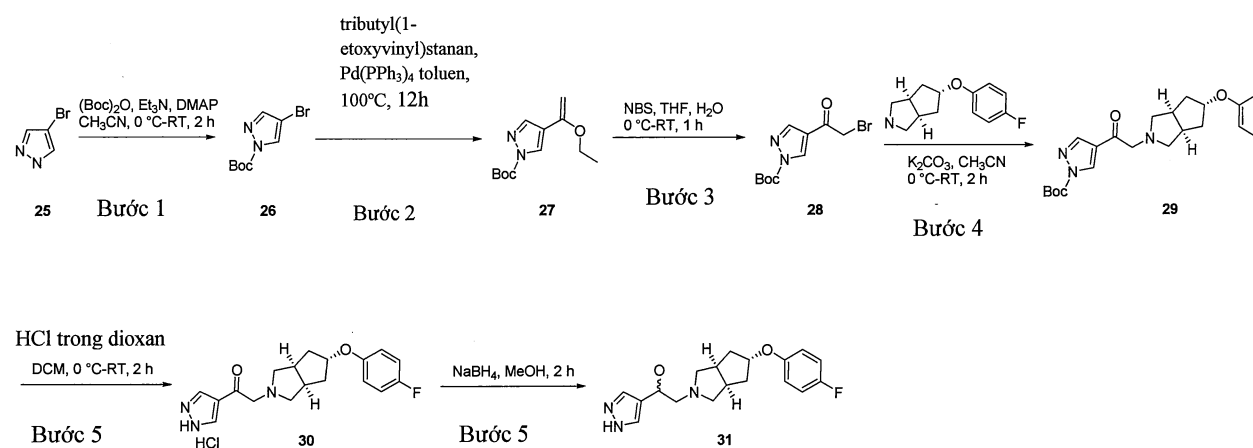
	rac-2-flo-4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-flophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyethyl)phenol	358,4	358,2	1,886	A
	1-(3-flo-4-hydroxyphenyl)-2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-flophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)etanon	374,39	374,5	2,055	A
	rac-2-flo-4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-flophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyethyl)phenol	376,41	376,3	8,537	B
	1-(4-hydroxyphenyl)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(pyridin-3-yloxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)etanon	339,40	339,2	1,063	A
	rac-4-(1-hydroxy-2-((3aR,5r,6aS)-5-(pyridin-3-yloxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)ethyl)phenol	341,42	341,2	7,231	C

	2-((3aR,5r,6aS)-5-(3,4-diflophenoxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-(4-hydroxyphenyl)ethanon	374,39	374,4	2,105	A
	rac-4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-(3,4-diflophenoxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyethyl)phenol	376,4	376,2	1,348	D
	rac-6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-(3,4-diflophenoxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyethyl)pyridin-3-ol	377,39	377,4	1,863	A
	2-((3aR,5r,6aS)-5-(3,5-diflophenoxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-(5-hydroxypyridin-2-yl)etanon	375,38	375,4	1,988	A
	rac-6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-(3,5-diflophenoxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-hydroxyethyl)pyridin-3-ol	377,4	377,4	1,845	A

	hydroxyetyl)pyridin-3-ol				
--	--------------------------	--	--	--	--

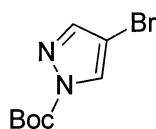
Ví dụ 13- Điều chế rac-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-flophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-yl)-1-(1H-pyrazol-4-yl)etanol

Sơ đồ 13:



Bước 1:

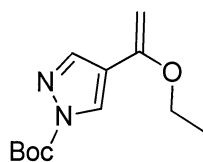
Điều chế tert-butyl 4-brom-1H-pyrazol-1-carboxylat



Thêm boc anhydrit (2,34mL, 10,2mmol) vào dung dịch 4-brom-1H-pyrazol (1g, 6,8mmol), trietylamin (3,3mL, 23,8mmol) và 4-dimetylaminopyridin (0,166g, 1,36mmol) trong axetonitril (20mL) ở 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước và chiết với etyl axetat (100 mL x 3). Rửa dịch chiết hữu cơ gom được với nước (100mL), nước muối (100mL), làm khô qua natri sulfat khan và làm bay hơi. Tinh chế nguyên liệu thô bằng thiết bị tinh chế combiflash sử dụng etyl axetat 10% trong hexan để thu được hợp chất tiêu đề tert-butyl 4-brom-1H-pyrazol-1-carboxylat (1,65g, hiệu suất 98%) dạng chất lỏng không màu. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8,09 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 1,65 (s, 9H).

Bước 2:

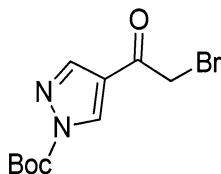
Điều chế tert-butyl 4-(1-etoxyvinyl)-1H-pyrazol-1-carboxylat



Sục khí nitơ vào dung dịch tert-butyl 4-brom-1H-pyrazol-1-carboxylat (0,75g, 3,03mmol) và tributyl(1-etoxyvinyl)stanan (1,13mL, 3,34mmol) trong toluen (10mL) trong 15 phút. Thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladin(0) (0,175g, 0,152mmol) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 12h. Lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit và làm bay hơi dịch lọc để thu được hợp chất tiêu đề tert-butyl 4-(1-etoxyvinyl)-1H-pyrazol-1-carboxylat (0,7g, thô) dạng chất lỏng màu đen. Nguyên liệu thô được đưa vào bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3:

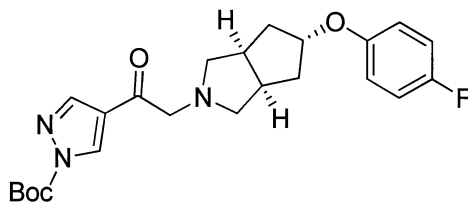
Điều chế tert-butyl 4-(2-bromaxetyl)-1H-pyrazol-1-carboxylat



Thêm N-bromosuccinimide (0,52g, 2,94mmol) vào dung dịch tert-butyl 4-(1-etoxyvinyl)-1H-pyrazol-1-carboxylat (0,7g, 2,94mmol) trong tetrahydrofuran (15mL) và nước (5mL) ở 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 1h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước và chiết với etyl axetat (100 mL x 2). Rửa dịch chiết hữu cơ gom được bằng nước muối (50mL), làm khô qua natri sulfat khan và làm bay hơi. Tinh chế nguyên liệu thô bằng thiết bị tinh chế combiflash sử dụng etyl axetat 20% trong hexan để thu được hợp chất tiêu đề tert-butyl 4-(2-bromoxetyl)-1H-pyrazol-1-carboxylat dạng chất lỏng không màu (0,31g, hiệu suất 35%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8,66 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 1,68 (s, 9H).

Bước 4:

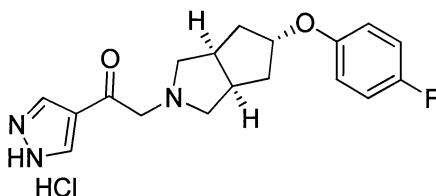
Điều chế tert-butyl 4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-flophenoxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)axetyl)-1H-pyrazol-1-carboxylat



Thêm kali cacbonat (0,45g, 3,25mmol) vào dung dịch (3aR,5s,6aS)-5-(4-flophenoxy)octahydroxyclopenta[c]pyrrol (0,24g, 1,08mmol) trong axetonitril (10mL), sau đó thêm tert-butyl 4-(2-bromaxetyl)-1H-pyrazol-1-carboxylat (0,31g, 1,08mmol). Khuấy huyền phù tạo thành ở nhiệt độ phòng trong 2h. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô đặc dịch lọc. Tinh chế phần thô bằng thiết bị tinh chế combiflash sử dụng metanol 3% trong diclometan để thu được hợp chất tiêu đề tert-butyl 4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-flophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)axetyl)-1H-pyrazol-1-carboxylat (0,2g, hiệu suất 43%) dạng nguyên liệu dính. (M+H)-boc tính được: 330,38; (M+H) -boc tìm thấy: 330,4.

Bước 5:

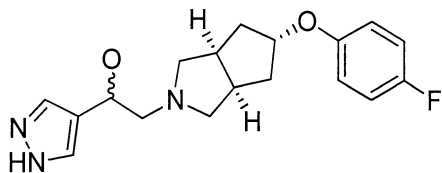
Điều chế 2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-flophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-(1H-pyrazol-4-yl)etanon hydroclorua



Thêm axit clohydric trong dioxan (1,5mL) vào dung dịch tert-butyl 4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-flophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)axetyl)-1H-pyrazol-1-carboxylat (0,15g, 0,35mmol) trong diclometan (10mL) ở 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2h. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng thành dạng khô. Nghiền nhỏ nguyên liệu thô với dietyl ete trong pentan (50mL, 50%) và làm khô để thu được hợp chất tiêu đề 2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-flophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-(1H-pyrazol-4-yl)etanon hydroclorua (0,09g, hiệu suất 70%) dạng chất rắn màu trắng. M+H tính được: 330,38; M+H tìm thấy: 330,4.

Bước 6:

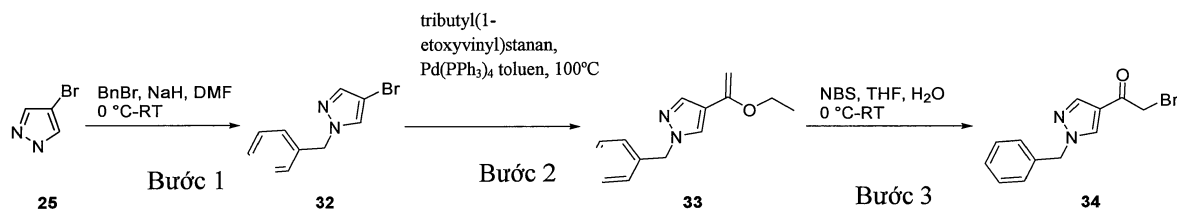
Điều chế rac-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-flophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-(1H-pyrazol-4-yl)etanol



Thêm natri bo hydrua (0,09g, 2,46mmol) vào dung dịch 2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-flophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-(1H-pyrazol-4-yl)etanon hydroclorua (0,09g, 0,246mmol) trong metanol (10mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2h và cô đặc. Pha loãng phần cặn bằng nước (50mL) và chiết bằng diclometan (100 mL x 2). Làm khô lớp hữu cơ gom được qua natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Rửa phần thô với ete trong pentan (50mL, 50%) để thu được hợp chất tiêu đề 2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-flophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-(1H-pyrazol-4-yl)etanol (0,065g, hiệu suất 80,0%) dạng chất rắn màu trắng. M+H tính được: 332,39; M+H tìm thấy: 332,4.

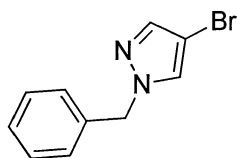
Ví dụ 14- Điều chế 1-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-brometanon:

Sơ đồ 14:



Bước 1:

Điều chế 1-benzyl-4-brom-1H-pyrazol

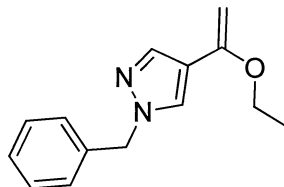


Thêm natri hydrit (0,2g, 60%, 5,1mmol) vào dung dịch 4-brom-1H-pyrazol (0,5g, 3,4mmol) trong N,N-dimetylformamit (10mL) ở 0°C và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0°C, thêm benzyl bromua (0,485mL, 4,08mmol) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước đá (30mL) và chiết với etyl axetat (50 mL x 2). Rửa dịch chiết hữu cơ gom được bằng nước (30mL), nước muối (30mL), làm khô qua natri sulfat khan và làm bay hơi. Tinh chế nguyên liệu thô bằng thiết bị tinh chế combiflash sử dụng etyl axetat 7% trong hexan để thu được hợp chất tiêu đề 1-

benzyl-4-brom-1H-pyrazol (0,7g, hiệu suất 87%) dạng chất lỏng không màu. M+H tính được: 236,99; M+H tìm thấy: 236,9.

Bước 2:

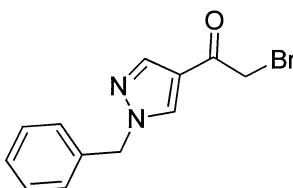
Điều chế 1-benzyl-4-(1-etoxyvinyl)-1H-pyrazol



Sục khí nitơ vào dung dịch 1-benzyl-4-brom-1H-pyrazol (0,55g, 2,32mmol) và tributyl(1-etoxyvinyl)stanan (0,862mL, 2,55mmol) trong toluen (15mL) trong 15 phút. Sau đó thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,134g, 0,116mmol) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 12h. Lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit và làm bay hơi dịch lọc để thu được hợp chất tiêu đề 1-benzyl-4-(1-etoxyvinyl)-1H-pyrazol (0,52g, thô) dạng chất lỏng màu đen. Nguyên liệu thô được đưa vào bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

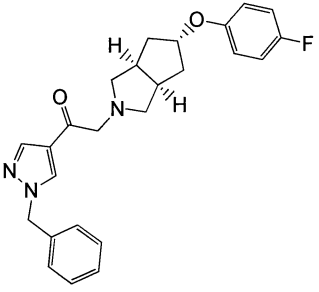
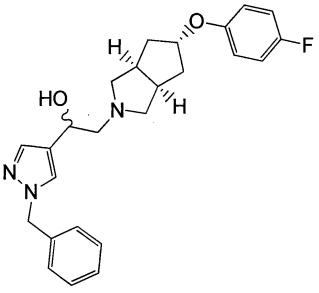
Bước 3:

Điều chế 1-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-brometanon



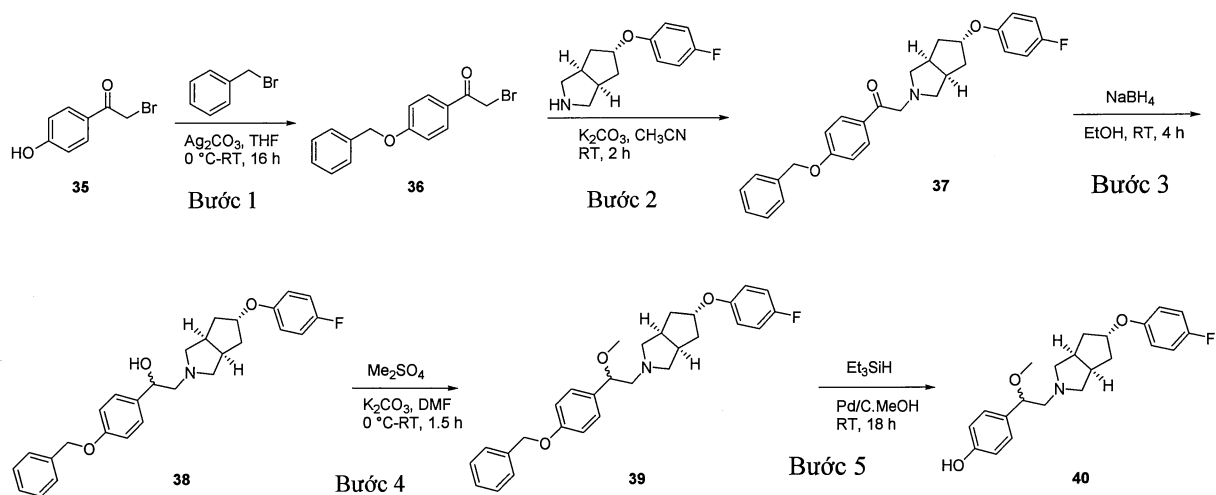
Thêm N-bromosuccinimit (0,487g, 2,74mmol) vào dung dịch 1-benzyl-4-(1-etoxyvinyl)-1H-pyrazol (0,52g, 2,28mmol) trong tetrahydrofuran (15mL) và nước (5mL) ở 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 1h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (30mL) và chiết với etyl axetat (50 mL x 2). Rửa dịch chiết hữu cơ gom được với nước muối (30mL), làm khô qua natri sulfat khan và làm bay hơi. Tinh chế nguyên liệu thô bằng thiết bị tinh chế combiflash sử dụng etyl axetat 20% trong hexan để thu được hợp chất tiêu đề 1-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-brometanon (0,23g, hiệu suất 36 %) dạng chất lỏng không màu. M+H tính được: 279,01; M+H tìm thấy: 279,0.

Bảng-5: Các hợp chất sau đây được điều chế bằng phương pháp của Ví dụ 14.

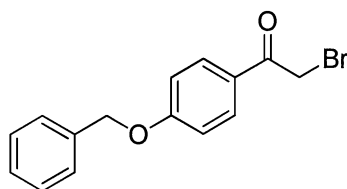
Cấu trúc	Danh pháp IUPAC	M+H tính được	M+ H tìm thấy	Thời gian lưu (phút)	Phương pháp
	1-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-flophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)etanone	420,49	420,5	2,248	A
	rac-1-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-flophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)ethanol	422,51	422,2	2,104	A

Ví dụ 15- Điều chế rac-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-flophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-metoxyletyl)phenol

Sơ đồ 15:

**Bước 1:**

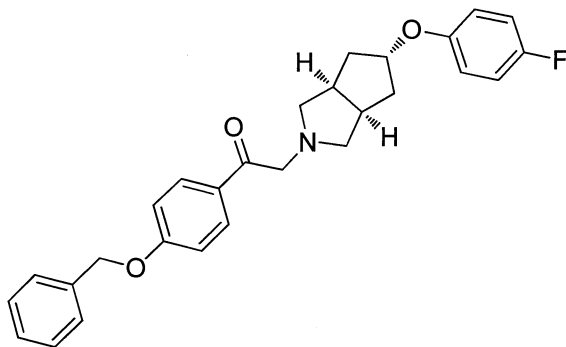
Điều chế 1-(4-(benzyloxy)phenyl)-2-brometanon



Thêm bạc cacbonat (5,128g, 18,6mmol) vào dung dịch 2-brom-1-(4-hydroxyphenyl)etanon (2g, 9,3mmol) trong tetrahydrofuran (70mL) và làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0°C. Thêm từng giọt benzyl bromua (1,32 mL, 11,16mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 16h. Lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit, pha loãng dịch lọc bằng etyl axetat (200mL) và rửa bằng nước (60 mL x 2). Làm khô lớp hữu cơ qua natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Tinh chế phần thô bằng sắc ký cột sử dụng etyl axetat 6% trong hexan để thu được hợp chất tiêu đề 1-(4-(benzyloxy)phenyl)-2-brometanon (1,22g, hiệu suất 43%) dạng chất rắn màu trắng. M+H tính được: 306,17; M+H tìm thấy: 306.

Bước 2:

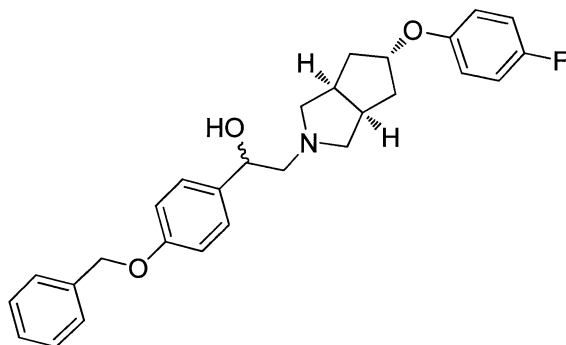
Điều chế 1-(4-(benzyloxy)phenyl)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-florophenoxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)etanon



Thêm kali cacbonat (1,312g, 9,495mmol) vào dung dịch (3aR,5s,6aS)-5-(4-flophenoxy)octahydrocyclopenta[c]pyrrol (0,7g, 3,165mmol) trong axetonitril (25mL), sau đó thêm 1-(4-(benzyloxy)phenyl)-2-brometanon (0,866g, 2,849mmol). Khuấy huyền phù tạo thành ở nhiệt độ phòng trong 2h. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô đặc dịch lọc. Tinh chế phân thô bằng sắc ký cột sử dụng etyl axetat 15% trong hexan để thu được hợp chất tiêu đề 1-(4-(benzyloxy)phenyl)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-flophenoxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)etanon (1,06g, hiệu suất 75%) dạng chất rắn màu trắng. M+H tính được: 446,53; M+H tìm thấy: 446,2

Bước 3:

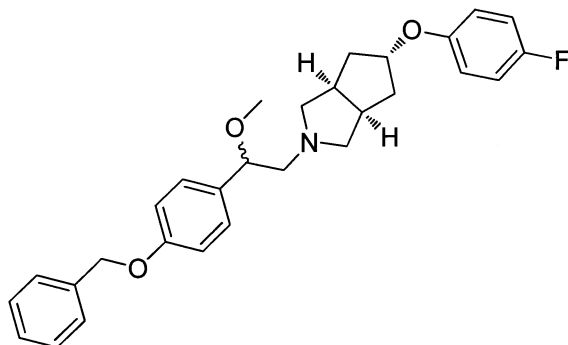
Điều chế rac-1-(4-(benzyloxy)phenyl)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-flophenoxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)etanol



Thêm natri bo hydrua (1,35g, 35,713mmol) vào dung dịch 1-(4-(benzyloxy)phenyl)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-flophenoxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)etanon (1,06g, 2,38mmol) trong ethanol (50mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 4h và cô đặc. Pha loãng phần cặn bằng nước (50mL) và chiết với etyl axetat (100 mL x 3). Làm khô lớp hữu cơ gom được qua natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Tinh chế phân thô bằng sắc ký cột sử dụng etyl axetat 22% trong hexan để thu được hợp chất tiêu đề 1-(4-(benzyloxy)phenyl)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-flophenoxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)etanol (0,63g, hiệu suất 59%) dạng chất rắn màu trắng. M+H tính được: 448,54; M+H tìm thấy: 448,2

Bước 4:

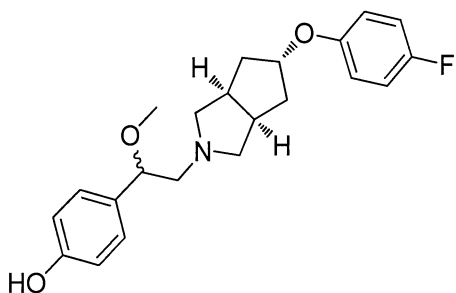
Điều chế rac-(3aR,5s,6aS)-2-(2-(4-(benzyloxy)phenyl)-2-metoxyletyl)-5-(4-flophenoxy)octahydroxyclopenta[c]pyrrol



Thêm kali cacbonat (0,213g, 1,543mmol) vào dung dịch 1-(4-(benzyloxy)phenyl)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-flophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)etanol (0,23g, 0,514mmol) trong N,N-dimetyl formamit (6mL). Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0°C và thêm từng giọt dimetyl sulfat (0,146mL, 1,543mmol). Khuấy huyền phù tạo thành ở nhiệt độ phòng trong 1,5h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với etyl axetat (200mL) rửa bằng nước (40 mL x 2). Làm khô lớp hữu cơ qua natri sulfat khan lọc và cô đặc để thu được hợp chất tiêu đề (3aR,5s,6aS)-2-(2-(4-(benzyloxy)phenyl)-2-metoxyletyl)-5-(4-flophenoxy)octahydroxyclopenta[c]pyrrol (0,24g, thô) dạng chất rắn màu trắng. M+H tính được: 462,57; M+H tìm thấy: 462,2.

Bước 5:

Điều chế rac-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-flophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-1-metoxyletyl)phenol

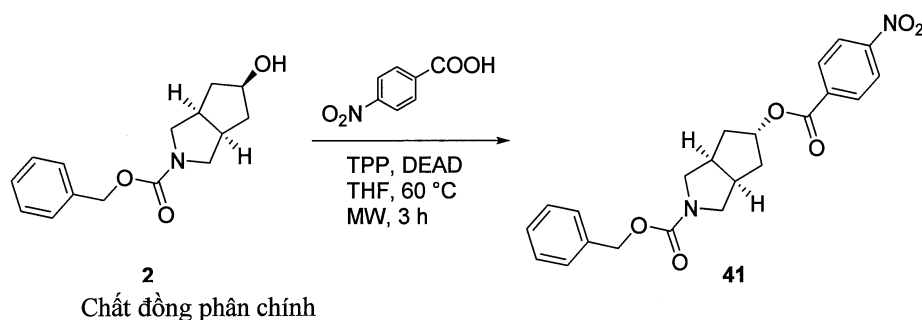


Thêm Pd/C (0,04g, khô 10%) và trietylsilan (1,65mL, 10,4mmol) vào dung dịch (3aR,5s,6aS)-2-(2-(4-(benzyloxy)phenyl)-2-metoxyletyl)-5-(4-flophenoxy)octahydroxyclopenta[c]pyrrol (0,24g, 0,52mmol) trong metanol (15mL). Khuấy huyền phù tạo thành ở nhiệt độ phòng trong 18h. Lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit và cô đặc

dịch lọc. Tinh chế phân thô bằng HPLC điều chế (điều kiện phân tích: cột: Zorbax XDB C18 (150mm X 4,6mm X 3,5 μ m), pha di động (A): 5mM amoni axetat trong nước, pha di động (B): axetonitril, tốc độ dòng: 1,0mL/ phút T/%B: 0/20,10/70, 25/70,27/20,30/20) để thu được hợp chất tiêu đề 4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-flophenoxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-yl)-1-metoxetyl)phenol (0,015g, 7 %) dạng chất rắn màu nâu. M+H tính được: 372,45; M+H tìm thấy: 372,5

Ví dụ 16- Điều chế (3aR,5s,6aS)-benzyl 5-((4-nitrobenzoyl)oxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-carboxylat

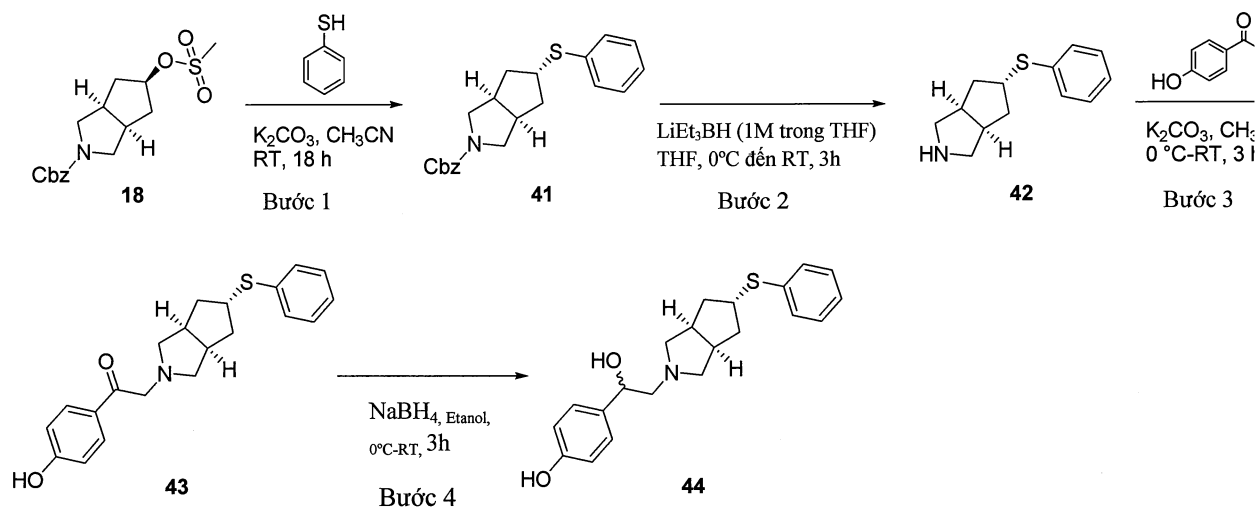
Sơ đồ 16:



Thêm axit 4-nitrobenzoic (0,32g, 1,915mmol), triphenylphosphin (0,6g, 2,29mmol) và diethyl azo dicarboxylat (0,45mL, 2,87mmol) vào dung dịch (3aR,5r,6aS)-benzyl 5-hydroxyhexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-carboxylat (0,5g, 1,915mmol) trong tetrahydrofuran (5mL) được làm lạnh ở 0°C. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 60°C bằng vi sóng trong 3h và cô đặc. Sau đó tinh chế nguyên liệu thô bằng thiết bị tinh chế combiflash sử dụng etyl axetat 20% trong hexan để thu được hợp chất tiêu đề (3aR,5s,6aS)-benzyl 5-((4-nitrobenzoyl)oxy)hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-carboxylat (0,65g, hiệu suất 83,33%) dạng chất rắn màu trắng. M+H tính được: 411,42; M+H tìm thấy: 411,2.

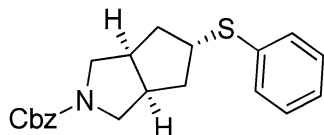
Ví dụ 17- Điều chế rac-4-(1-hydroxy-2-((3aR,5s,6aS)-5-(phenylthio)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)ethyl)phenol:

Sơ đồ 17



Bước 1:

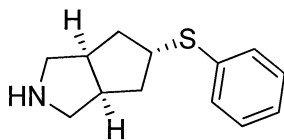
Điều chế (3aR,5s,6aS)-benzyl 5-(phenylthio)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-carboxylat



Thêm benzenethiol (1,22mL, 11,93mmol) vào hỗn hợp gồm (3aR,5r,6aS)-benzyl 5-((metylsulfonyl)oxy)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-carboxylat (2,7g, 7,954mmol) và kali cacbonat (2,74g, 19,88mmol) trong axetonitril (50mL) ở $0^\circ C$. Để hỗn hợp phản ứng ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 18h. Kiểm soát quy trình phản ứng bằng TLC. Lọc hỗn hợp phản ứng qua miếng lọc xelit, rửa tấm lọc bằng etyl axetat và cô đặc dịch lọc gom được để thu được sản phẩm thô, tinh chế sản phẩm thô này bằng sắc ký cột silica gel sử dụng etyl axetat 8% trong hexan để thu được hợp chất tiêu đề (3aR,5s,6aS)-benzyl 5-(phenylthio)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-carboxylat (1,6g, hiệu suất 56%) dạng chất bán rắn không màu. (M+H) tính được: 354,48; (M+H) tìm thấy: 354,4

Bước 2:

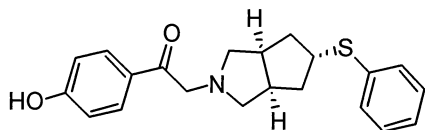
Điều chế (3aR,5s,6aS)-5-(phenylthio)octahydrocyclopenta[c]pyrrol



Thêm lithi triethylborohydrua, (dung dịch 1M trong tetrahydrofuran, 1,49g, 14,14mmol) vào dung dịch (3aR,5s,6aS)-benzyl 5-(phenylthio)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-carboxylat (1,0g, 2,82mmol) trong tetrahydrofuran (10mL) trong khí quyển nitơ ở 0°C. Để hỗn hợp phản ứng ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 3h. Làm ngừng hỗn hợp bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (10mL), chiết với etyl axetat (100 mL x 3), làm khô qua natri sulfat, lọc và cô đặc để thu được sản phẩm thô (3aR,5s,6aS)-5-(phenylthio)octahydrocyclopenta[c]pyrrol (1,2g, thô), sản phẩm này được đưa vào bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. (M+H) tính được: 220,11; (M+H) tìm thấy: 220,3.

Bước 3:

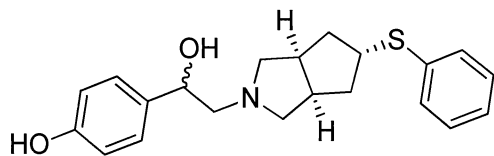
Điều chế 1-(4-hydroxyphenyl)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(phenylthio)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)etanon



Thêm kali cacbonat (0,47g, 3,42mmol) vào dung dịch (3aR,5s,6aS)-5-(phenylthio)octahydrocyclopenta[c]pyrrol (0,3g, 1,36mmol) trong axetonitril (10mL) ở 0°C, sau đó thêm 2-brom-1-(4-hydroxyphenyl) etanon (0,29g, 1,36mmol). Làm ấm từ từ huyền phù tạo thành đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 3h. Lọc hỗn hợp phản ứng và rửa bằng metanol 10% trong diclometan, cô đặc dịch lọc gom được trong chân không để thu được sản phẩm thô, tinh chế sản phẩm này bằng sắc ký cột silica gel sử dụng metanol 10% trong diclometan và tinh chế lần nữa bằng phương pháp HPLC điều chế (Cột: Zorbax XDB C18 (150mm X 4,6mm X 3,5µm), Pha di động (A) : Axit formic 0,01% trong nước, Pha di động (B) : axetonitril, Tốc độ dòng : 1,0mL/ phút, T/%B: 0/20,10/70,25/70,27/20,30/20) để thu được hợp chất tiêu đề 1-(4-hydroxyphenyl)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(phenylthio)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)etanon (0,14g, hiệu suất 29%) dạng chất rắn không màu. (M+H) tính được: 354,48; (M+H) tìm thấy: 354,4.

Bước 4:

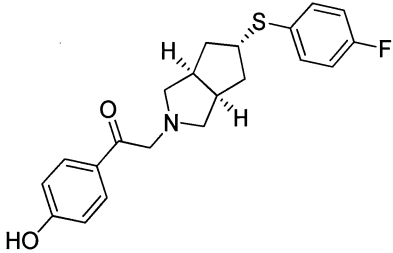
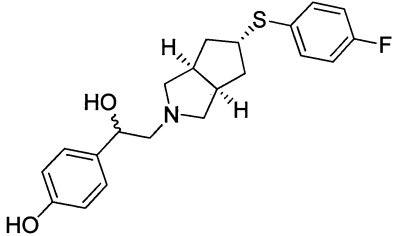
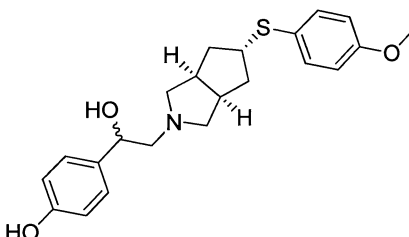
Điều chế rac-4-(1-hydroxy-2-((3aR,5s,6aS)-5-(phenylthio)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)etyl)phenol

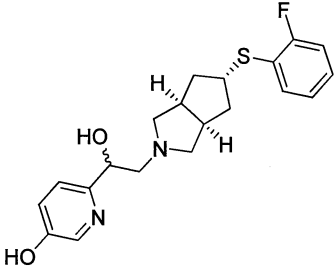


Thêm natri bo hydrua (0,21g, 5,65mmol) vào dung dịch 1-(4-hydroxyphenyl)-2-(((3aR,5s,6aS)-5-(phenylthio)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)etanon (0,1g, 0,28mmol) trong etanol (10mL) ở nhiệt độ phòng và khuấy trong 3h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (25mL) và cô đặc trong chân không. Chiết phần cặn chứa nước với diclometan (50mL x 3), làm khô lớp hữu cơ gom được qua natri sulfat khan, lọc và cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô, tinh chế sản phẩm này bằng sắc ký cột silica gel sử dụng 4% metanol trong diclometan để thu được hợp chất tiêu đề 4-(1-hydroxy-2-(((3aR,5s,6aS)-5-(phenylthio)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)etyl)phenol (0,045g, hiệu suất 45%) dạng chất rắn màu trắng. (M+H) tính được: 356,49; (M+1) tìm thấy: 356,3.

Bảng 6: Các hợp chất sau đây được điều chế bằng phương pháp được mô tả ở trên.

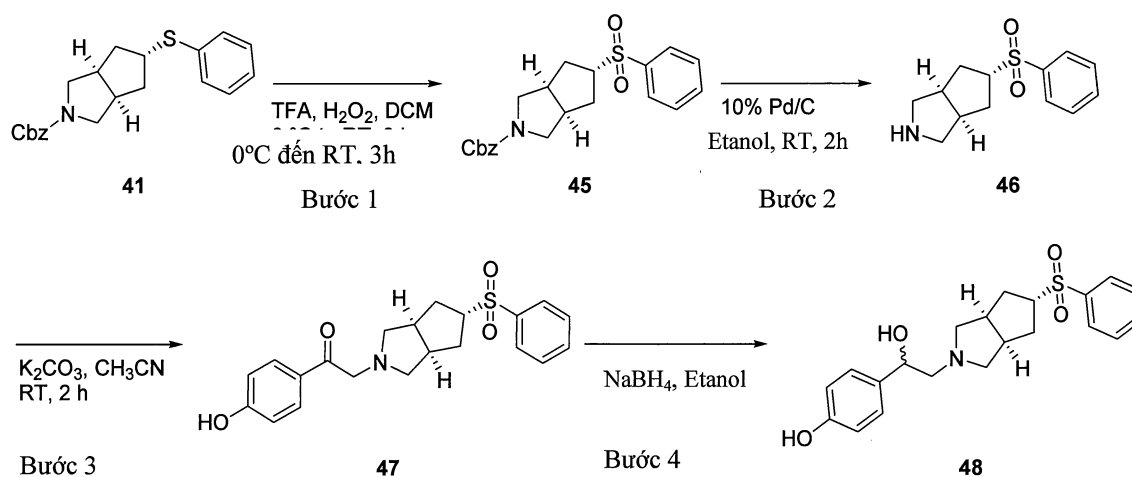
Cấu trúc	Danh pháp IUPAC	(M+H) tính được	(M+H) tìm thấy	Thời gian lưu (phút)	Phương pháp
	1-(4-hydroxyphenyl)-2-(((3aR,5s,6aS)-5-(4-methoxyphenyl)thio)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)etanone	384,16	384,2	1,602	D

	2- ((3aR,5s,6aS) -5-((4- fluorophenyl)thi o)hexahydrox yclopenta[c]p yrol-2(1H)- yl)-1-(4- hydroxyphen yl)etanon	372,14	372,1	2,096	E
	rac-4-(2- ((3aR,5s,6aS) -5-((4- fluorophenyl)thi o)hexahydrox yclopenta[c]p yrol-2(1H)- yl)-1- hydroxyethyl) phenol	374,15	374,1	1,975	A
	rac-4-(1- hydroxy-2- ((3aR,5s,6aS) -5-((4- methoxypheny l)thio)hexahy droxycyclopent a[c]pyrrol- 2(1H)- yl)ethyl)pheno l	386,17	386,2	2,086	A

	rac-6-(2- ((3aR,5s,6aS) -5-((2- flophenyl)thi o)hexahydrox yclopenta[c]p yrol-2(1H)- yl)-1- hydroxyetyl) pyridin-3-ol	375,15	375,1	1,302	D
---	--	--------	-------	-------	---

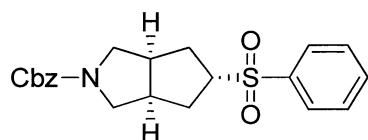
Ví dụ 18 - Điều chế rac-4-(1-hydroxy-2-((3aR,5s,6aS)-5-(phenylsulfonyl)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)ethyl)phenol

Sơ đồ 18



Bước 1:

Điều chế (3aR,5s,6aS)-benzyl 5-(phenylsulfonyl)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-carboxylat

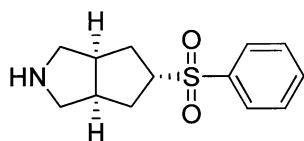


Thêm hydro peroxit (1,12mL, 9,95mmol, chứa nước 35%) vào hỗn hợp (3aR,5s,6aS)-benzyl 5-(phenylthio)hexahydroxyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-carboxylat (0,7g,

1,98mmol), axit triflo axetic (5mL) và diclometan (5mL) ở 0°C. Làm ấm hỗn hợp phản ứng lên đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 3h. Kiểm soát quy trình phản ứng bằng TLC. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0°C và trung hòa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa đến pH=7. Chiết hỗn hợp với diclometan (150 mL x 3), rửa lớp hữu cơ gom được bằng nước (100mL), dung dịch nước muối (100mL), làm khô qua natri sulfat khan, lọc và cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô, tinh chế sản phẩm này bằng sắc ký cột silica gel sử dụng etyl axetat 35% trong hexan để thu được hợp chất tiêu đề (3aR,5s,6aS)-benzyl 5-(phenylsulfonyl)hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-carboxylat (0,63g, hiệu suất 83%) dạng chất bán rắn không màu. (M+H) tính được: 386,53; (M+H) tìm thấy: 386,1.

Bước 2:

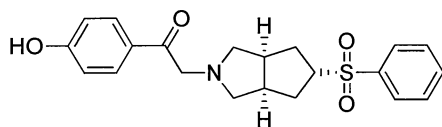
Điều chế (3aR,5s,6aS)-5-(phenylsulfonyl)octahydroxyclopenta[c]pyrol:



Thêm 10% Pd/C (0,1g) vào dung dịch đã khuấy chứa (3aR,5s,6aS)-benzyl 5-(phenylsulfonyl)hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-carboxylat (0,38g, 0,98mmol) trong ethanol (10mL) trong khí quyển nitơ. Đưa phản ứng vào quy trình hydro hóa trong bong bóng khí và khuấy trong 2h. Sau khi hoàn thành phản ứng, lọc hỗn hợp qua xelit và rửa tấm lọc bằng metanol. Cô đặc dịch lọc gom được trong chân không để thu được hợp chất tiêu đề (3aR,5s,6aS)-5-(phenylsulfonyl)octahydroxyclopenta[c]pyrol (0,22g, thô) dạng gồm không màu. (M+H) tính được: 252,1; (M+H) tìm thấy: 252,2.

Bước 3:

Điều chế 1-(4-hydroxyphenyl)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(phenylsulfonyl)hexahydroxyclopenta[c]pyrol-2(1H)-yl)etanon

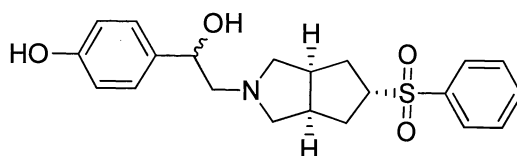


Thêm kali cacbonat (0,28g, 2,08mmol) vào dung dịch (3aR,5s,6aS)-5-(phenylsulfonyl)octahydroxyclopenta[c]pyrol (0,21g, 0,83mmol) trong axetonitril (10mL) ở 0°C, sau đó thêm 2-brom-1-(4-hydroxyphenyl) etanon (0,18g, 0,835mmol). Làm ấm từ từ huyền phù tạo thành đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 2h. Lọc hỗn hợp phản ứng và rửa bằng metanol 10% trong diclometan. Cô đặc dịch lọc gom được trong chân không để thu

được sản phẩm thô, tinh chế sản phẩm này sắc ký cột silica gel sử dụng metanol 10% trong diclometan và tinh chế lần nữa bằng HPLC điều chế; (Cột :Zorbax XDB C18(150mm X 4,6mm X 3,5µm), Pha di động (A) : Axit formic 0,01%, Pha di động (B) : Axetonitril, Tốc độ dòng : 1,0mL/ phút, T/%B: 0/20,10/70, 25/70,27/20,30/20) để thu được hợp chất tiêu đề 1-(4-hydroxyphenyl)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(phenylsulfonyl)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)etanon (0,14g, hiệu suất 43%) dạng chất rắn không màu. (M+H) tính được: 386,13; (M+H) tìm thấy: 386,1.

Bước 4:

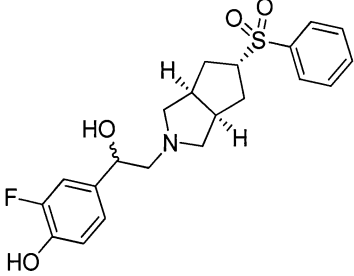
Điều chế rac-4-(1-hydroxy-2-((3aR,5s,6aS)-5-(phenylsulfonyl)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)etyl)phenol



Thêm natri bo hydrua (0,29g, 7,78mmol) vào dung dịch 1-(4-hydroxyphenyl)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(phenylsulfonyl)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)etanon (0,15g, 0,39mmol) trong etanol (10mL) ở nhiệt độ phòng và khuấy trong 4h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (25mL) và cô đặc trong chân không. Chiết phần cạn chứa nước với diclometan (50 mL x 3), làm khô lớp hữu cơ gom được qua natri sulfat khan, lọc, cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô, tinh chế sản phẩm này bằng sắc ký cột silica gel sử dụng metanol 7% trong diclometan để thu được hợp chất tiêu đề 4-(1-hydroxy-2-((3aR,5s,6aS)-5-(phenylsulfonyl)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)etyl)phenol (0,042g, hiệu suất 28%) dạng chất rắn màu trắng. (M+H) tính được: 388,15; (M+H) tìm thấy: 388,4.

Bảng-7: Các hợp chất sau đây được điều chế bằng phương pháp được mô tả ở trên.

Cấu trúc	Danh pháp IUPAC	(M+H) tính được	(M+H) tìm thấy	Thời gian lưu (phút)	Phương pháp
	1-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(phenylsulfonyl)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-	404,13	404,1	1,795	A

	2(1H)-yl)etanon				
	rac-2-fluoro-4-(1-hydroxy-2-((3aR,5s,6aS)-5-(phenylsulfonyl)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)ethyl)phenol	406,14	406,1	4,11	C

Ví dụ 19 — Thử nghiệm tế bào

Nuôi cấy và phủ tế bào: các dòng tế bào HEK293 biểu hiện NR1/NR2B (Chantest, Cleveland, OH) được nuôi cấy đến độ hợp dòng 70-80% làm đơn lớp dính trong bình nuôi cấy mô tiêu chuẩn ở 37°C, CO₂ 5% theo hướng dẫn của nhà cung cấp. Sự biểu hiện NR2B được cảm ứng bằng cách ủ với tetracyclin 0,3-0,4µg/ml khi có mặt ARL-15896 4mM trong 18-24 giờ trong cùng điều kiện sinh trưởng, sau đó chuyển vào 30°C trong 3-5 giờ nữa.

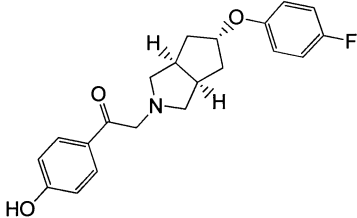
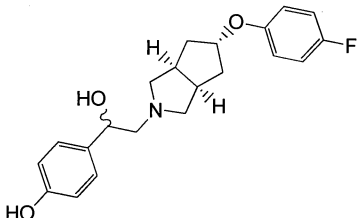
Sau khi khi cảm ứng, loại bỏ môi trường nuôi cấy tế bào và rửa sạch tế bào một lần bằng nước muối đệm phosphat của Dulbecco không có Ca²⁺ và Mg²⁺. Sau đó loại bỏ tế bào khỏi bình phản ứng sử dụng TrypLE™ Express (Life Technologies) theo hướng dẫn của nhà sản xuất và thu vào ống ly tâm dung tích 50ml. Sau đó rửa hai lần trong HBSS không có Ca²⁺/Mg²⁺ với HEPES (HHnoCa) 20mM, đếm các tế bào và đánh giá khả năng sống sót sử dụng chất chỉ thị màu trypan blue. Để nạp tế bào với thuốc nhuộm nhạy Ca²⁺, tái huyền phù tế bào trong fluo-8 plus Component B (AAT Bioquest Products) đã được pha loãng trong HHnoCa và ủ 15 phút ở 37°C, sau đó 30 phút ở nhiệt độ phòng (trong tối). Sau đó rửa tế bào và tái huyền phù trong HHnoCa để loại bỏ thuốc nhuộm ngoại bào và phủ trên đĩa 384 giếng (Falcon, không bọc) ở 20.000-30.000 tế bào/ giếng ở thể tích cuối cùng là 25µl/giếng.

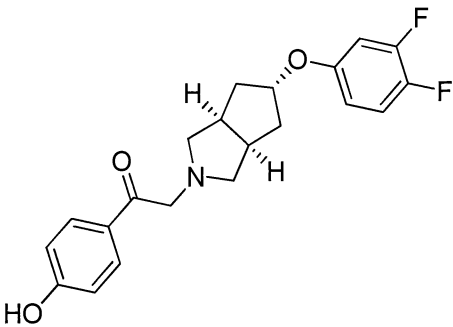
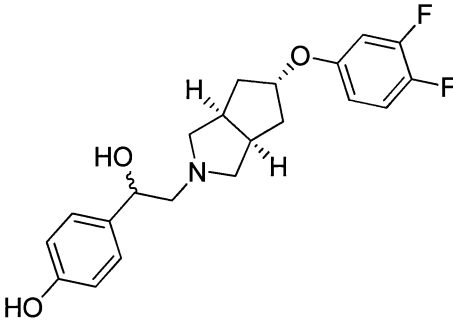
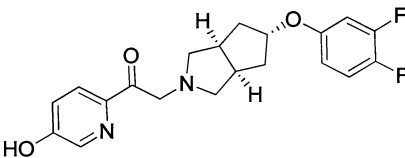
Thử nghiệm FDSS: Thêm 10µL hợp chất thử nghiệm, chất đối chứng (MK801) hoặc chất đệm HHnoCa vào mỗi giếng của đĩa ở các nồng độ khác nhau để thu được nồng độ cuối cùng là 0,001, 0,003, 0,010, 0,030, 0,100, 0,300, 1,000, 3,000, 10,000, hoặc 30,000µM, nồng độ cuối cùng của DMSO là 0,1%. Sau 10 phút ủ trước trong bóng tối, đưa đĩa vào Hamamatsu

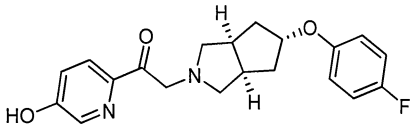
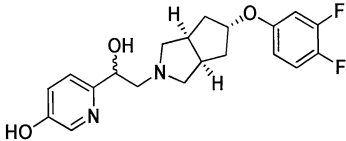
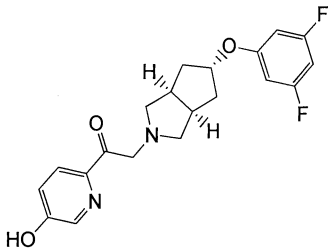
FDSS 6000. Sau khi thu ảnh huỳnh quang đường cơ sở, thêm glutamat 3 μ M, glyxin 3 μ M, và Ca²⁺ 1mM trong chất đệm HHnoCa vào mỗi giếng, và ghi lại Ca²⁺ trong 3 phút. Xử lý dữ liệu bằng cách tính tỷ lệ huỳnh quang ở khi kết thúc thu dữ liệu so với huỳnh quang đường cơ sở để đánh giá mức độ ức chế dòng Ca²⁺ tương đương với mức độ quan sát được trong MK801.

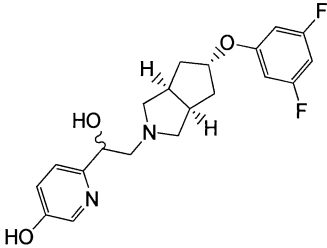
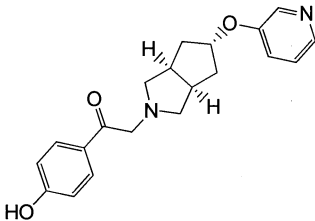
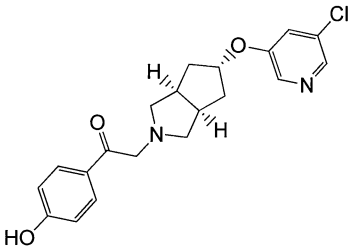
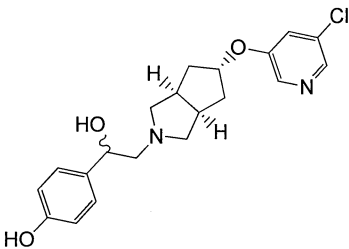
Bảng 8 dưới đây chỉ ra hoạt tính của mỗi hợp chất theo phối tử mà “++++” chỉ sự ức chế ở nồng độ <100 nM; “+++ “ chỉ sự ức chế ở nồng độ giữa 100nM và 1 μ M hợp chất đã nêu; “++” chỉ sự ức chế ở nồng độ từ 1 μ M đến 10 μ M; và “+” chỉ sự ức chế ở nồng độ > 10 μ M.

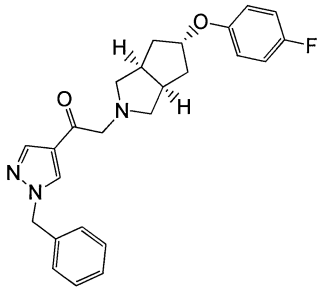
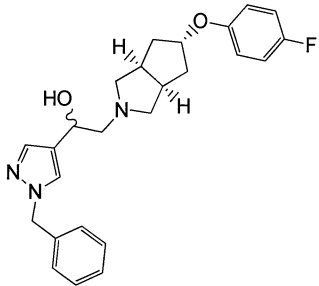
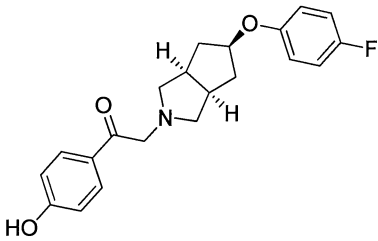
Bảng 8: Thử nghiệm NR2B NAM

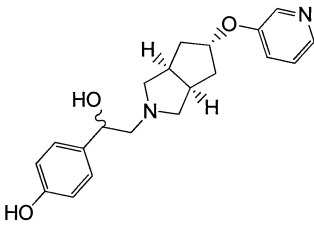
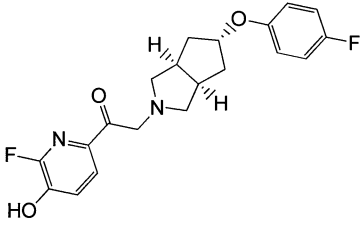
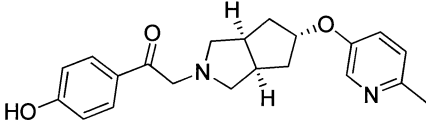
Cấu trúc	NR2B IC ₅₀ (M)	NAM Loại hoạt tính
	4,70E-08	++++
	1,30E-08	++++

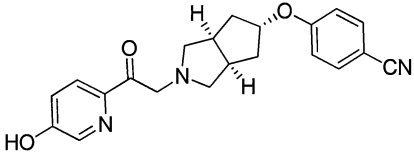
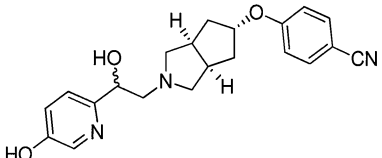
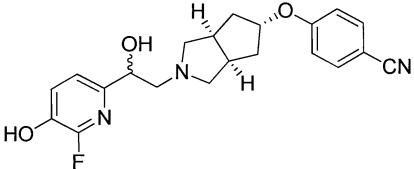
Cấu trúc	NR2B IC ₅₀ (M)	NAM Loại hoạt tính
 <chem>O=C(c1ccc(O)cc1)CN2[C@H]3CC[C@@H](OC4=CC=C(C=C4)F)C23</chem>	6,16E-08	+++++
 <chem>OCC(O)(c1ccc(O)cc1)CN2[C@H]3CC[C@@H](OC4=CC=C(C=C4)F)C23</chem>	1,40E-08	+++++
 <chem>O=C(c1cc(O)nc(CN2[C@H]3CC[C@@H](OC4=CC=C(C=C4)F)C23)c1</chem>	1,26E-06	++

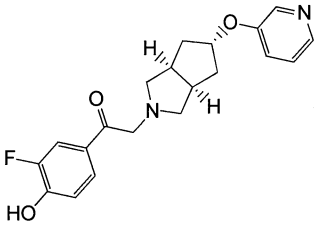
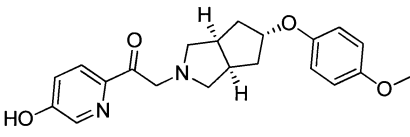
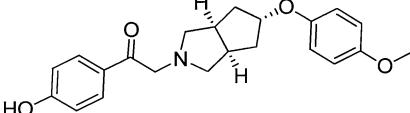
Cấu trúc	NR2B IC ₅₀ (M)	NAM Loại hoạt tính
	6,99E-07	+++
	1,78E-08	+++++
	1,00E-05	+

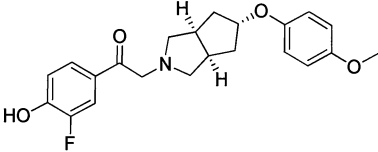
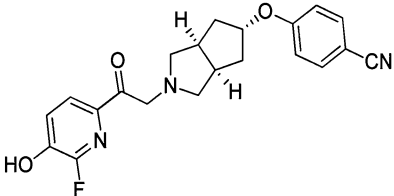
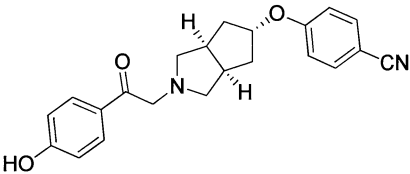
Cấu trúc	NR2B IC ₅₀ (M)	NAM	Loại hoạt tính
	5,83E-08		++++
	8,15E-08		++++
	2,53E-07		+++
	4,93E-07		+++

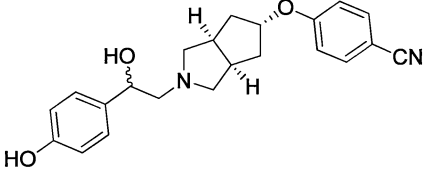
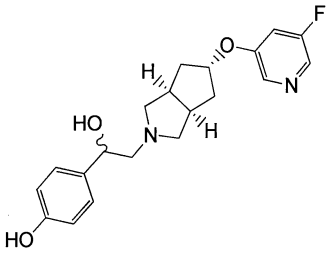
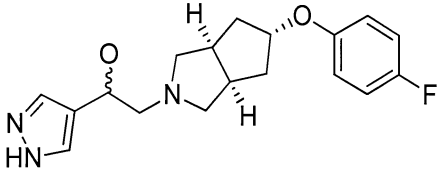
Cấu trúc	NR2B IC ₅₀ (M)	NAM Loại hoạt tính
	1,00E-05	+
	1,00E-05	+
	5,34E-08	++++

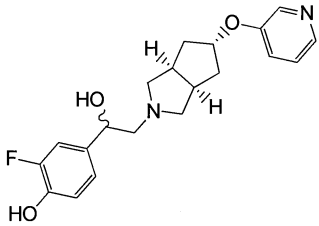
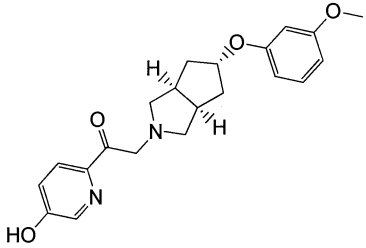
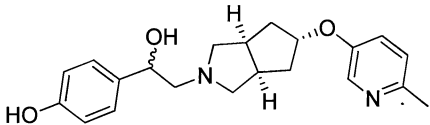
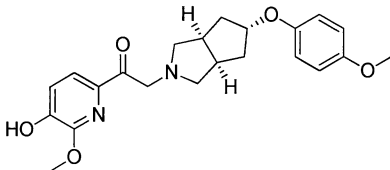
Cấu trúc	NR2B IC ₅₀ (M)	NAM	Loại hoạt tính
	9,46E-08		++++
	1,00E-05		+
	8,45E-08		++++

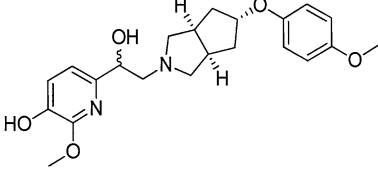
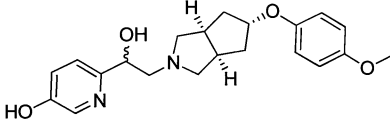
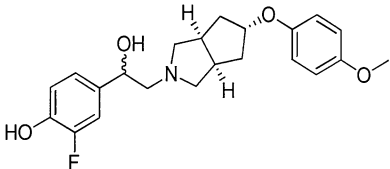
Cấu trúc	NR2B IC ₅₀ (M)	NAM	Loại hoạt tính
	1,00E-05		+
	1,80E-08		++++
	3,67E-07		+++

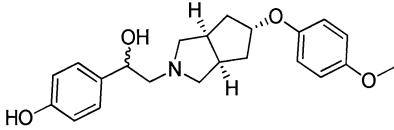
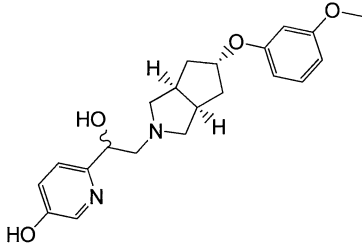
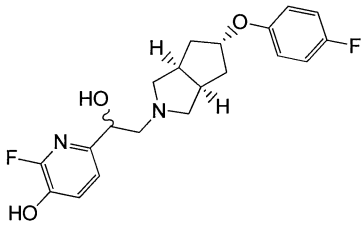
Cấu trúc	NR2B IC ₅₀ (M)	NAM Loại hoạt tính
	4,34E-07	+++
	1,00E-05	+
	4,64E-08	++++

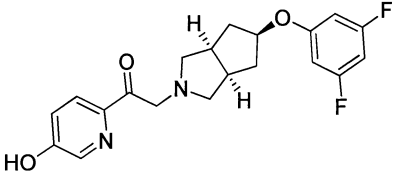
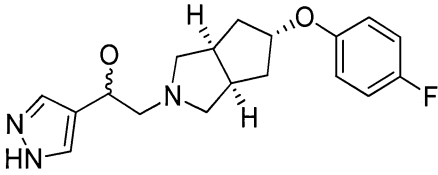
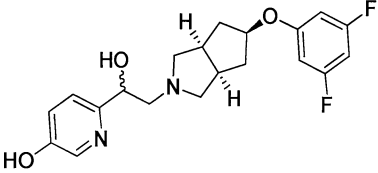
Cấu trúc	NR2B IC ₅₀ (M)	NAM Loại hoạt tính
 <chem>COc1ccc(O[C@H]2[C@@H]3CC[C@H]2N(C3)CC(=O)c4ccc(F)c(O)c4)cc1</chem>	1,02E-07	+++
 <chem>N#Cc1ccc(O[C@H]2[C@@H]3CC[C@H]2N(C3)CC(=O)c4ccc(F)c(O)c4)cc1</chem>	1,00E-05	+
 <chem>N#Cc1ccc(O[C@H]2[C@@H]3CC[C@H]2N(C3)CC(=O)c4ccc(O)cc4)cc1</chem>	6,82E-08	++++

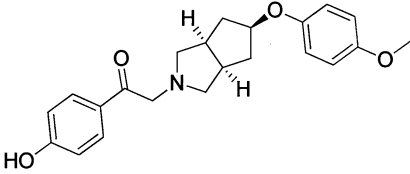
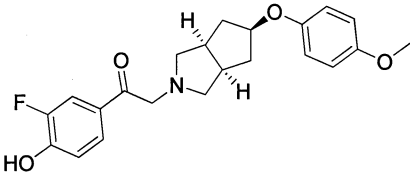
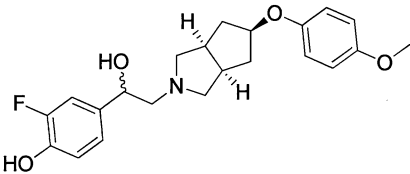
Cấu trúc	NR2B IC ₅₀ (M)	NAM	Loại tính	hoạt
	4,74E-08		++++	
	2,67E-07		+++	
	4,89E-06		++	

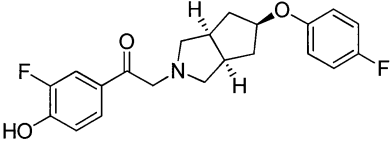
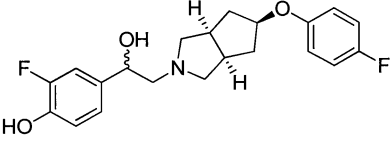
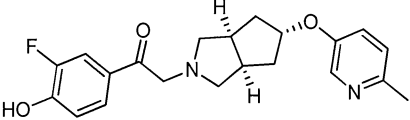
Cấu trúc	NR2B IC ₅₀ (M)	NAM Loại hoạt tính
	5,21E-08	++++
	1,00E-05	+
	1,40E-07	+++
	1,00E-05	+

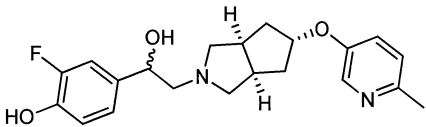
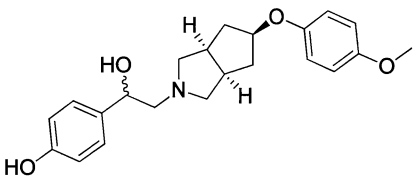
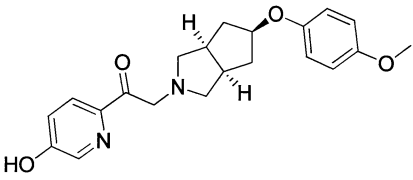
Cấu trúc	NR2B IC ₅₀ (M)	NAM Loại hoạt tính
	1,33E-06	++
	6,58E-08	++++
	4,15E-08	++++

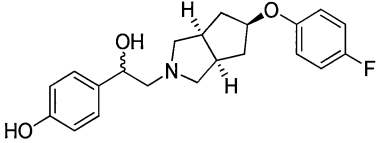
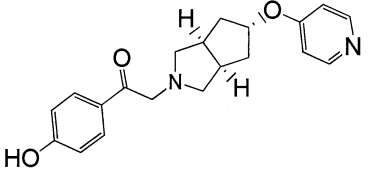
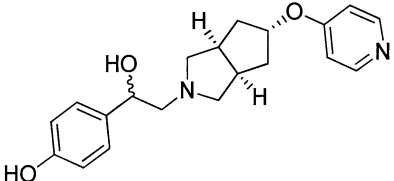
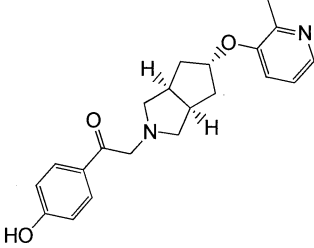
Cấu trúc	NR2B IC ₅₀ (M)	NAM Loại hoạt tính
	5,16E-08	++++
	7,07E-08	++++
	3,02E-08	++++

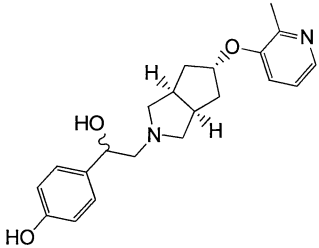
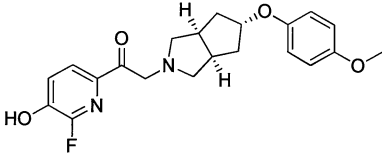
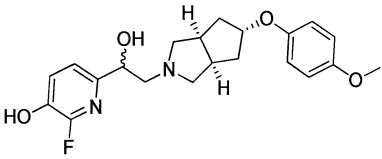
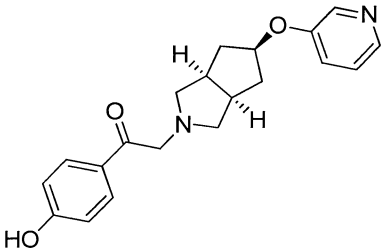
Cấu trúc	NR2B IC ₅₀ (M)	NAM	Loại hoạt tính
	1,00E-05		+
	1,98E-06		++
	2,92E-06		++

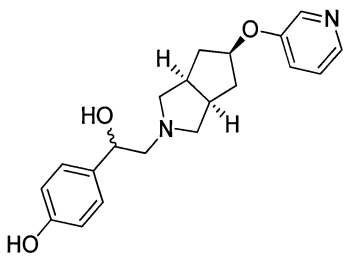
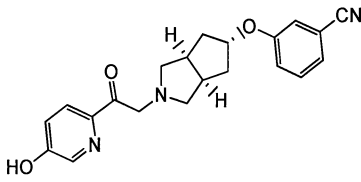
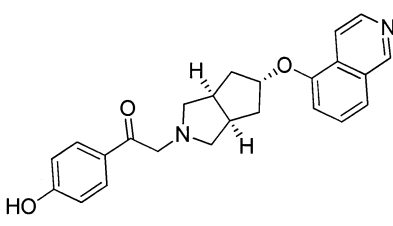
Cấu trúc	NR2B IC ₅₀ (M)	NAM	Loại tính	hoạt
	5,73E-08		++++	
	2,50E-07		+++	
	8,39E-08		++++	

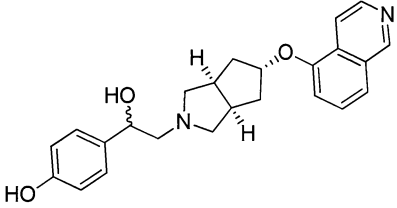
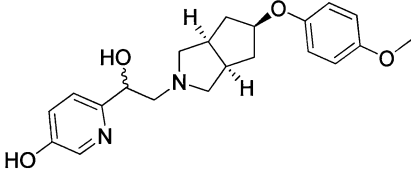
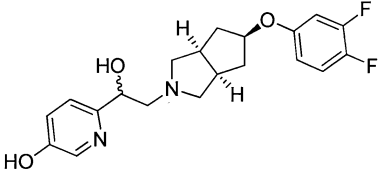
Cấu trúc	NR2B IC ₅₀ (M)	NAM Loại hoạt tính
	5,32E-08	++++
	3,05E-08	++++
	2,37E-06	++

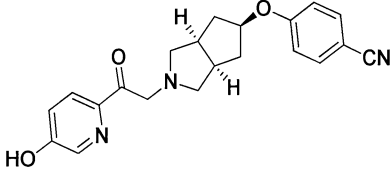
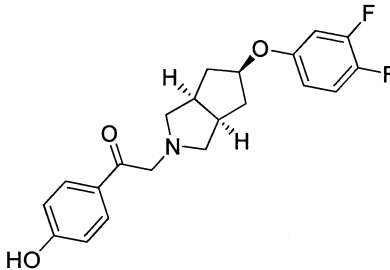
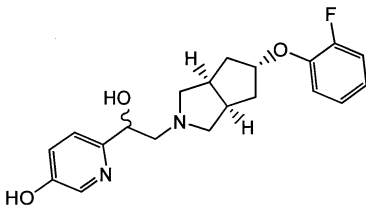
Cấu trúc	NR2B IC ₅₀ (M)	NAM Loại hoạt tính
	9,00E-08	++++
	1,12E-07	+++
	7,10E-06	++

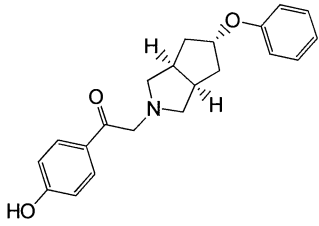
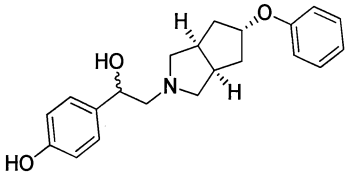
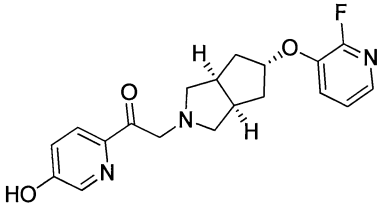
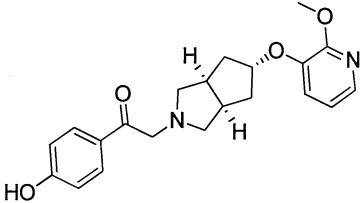
Cấu trúc	NR2B IC ₅₀ (M)	NAM Loại hoạt tính
	1,78E-08	++++
	2,78E-06	++
	4,47E-06	++
	1,34E-07	+++

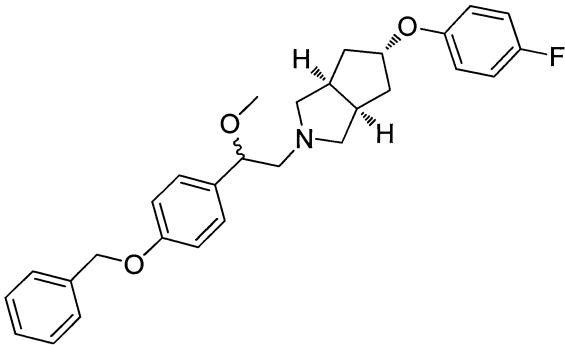
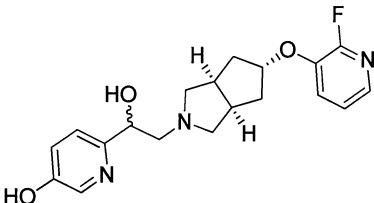
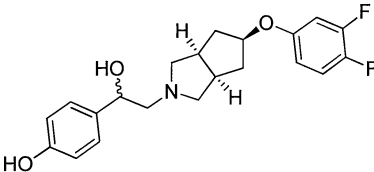
Cấu trúc	NR2B IC ₅₀ (M)	NAM	Loại hoạt tính
	1,88E-07		+++
	1,00E-05		+
	3,29E-06		++
	5,22E-06		++

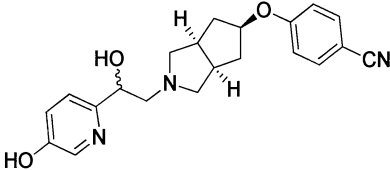
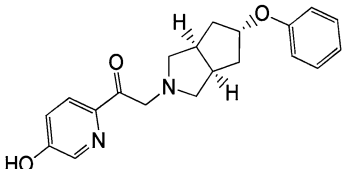
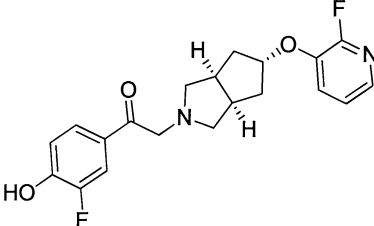
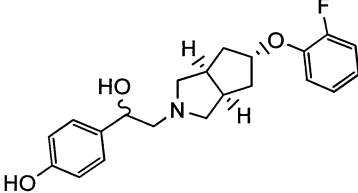
Cấu trúc	NR2B IC ₅₀ (M)	NAM	Loại hoạt tính
	8,00E-06		++
	1,00E-05		+
	4,09E-07		+++

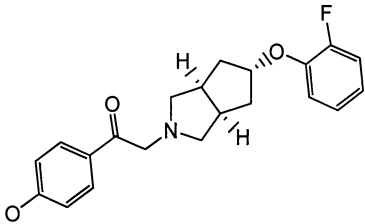
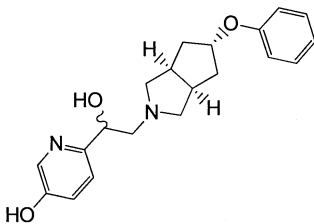
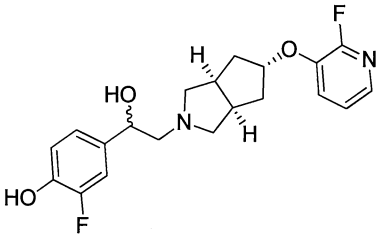
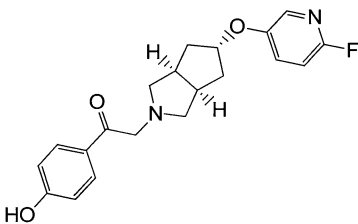
Cấu trúc	NR2B IC ₅₀ (M)	NAM	Loại hoạt tính
	1,91E-07		+++
	4,40E-07		+++
	3,76E-08		++++

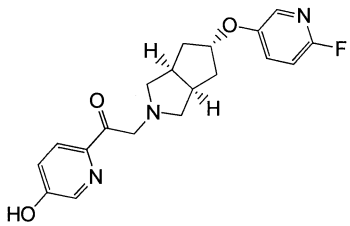
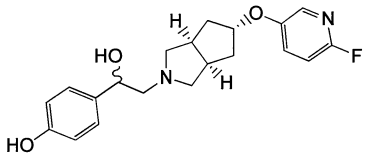
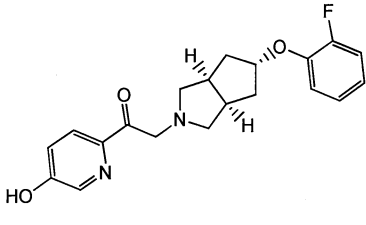
Cấu trúc	NR2B IC ₅₀ (M)	NAM	Loại hoạt tính
	1,00E-05		+
	6,86E-08		++++
	6,20E-09		++++

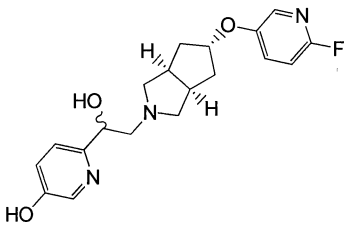
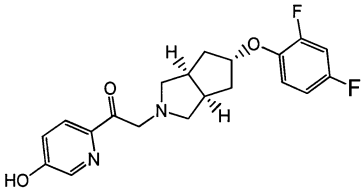
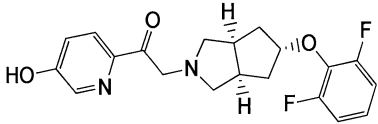
Cấu trúc	NR2B IC ₅₀ (M)	NAM	Loại hoạt tính
	1,07E-08		++++
	5,96E-09		++++
	1,00E-05		+
	1,00E-05		+

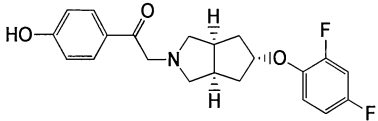
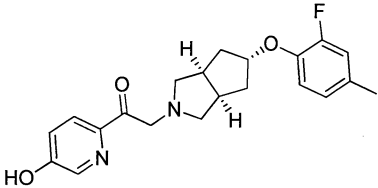
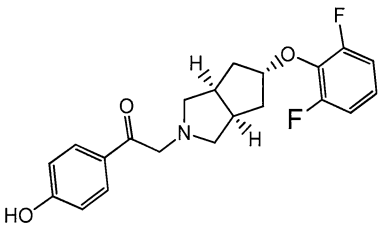
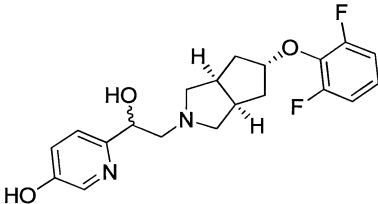
Cấu trúc	NR2B IC ₅₀ (M)	NAM	Loại hoạt tính
	1,00E-05		+
	2,09E-08		++++
	8,07E-08		++++

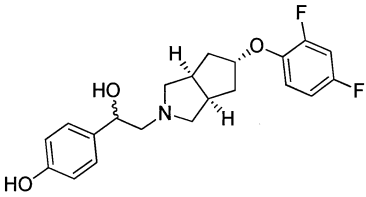
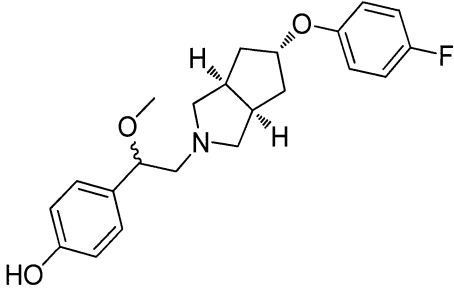
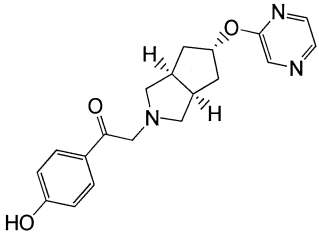
Cấu trúc	NR2B IC ₅₀ (M)	NAM	Loại hoạt tính
	1,00E-05		+
	6,24E-06		++
	1,00E-05		+
	4,44E-09		++++

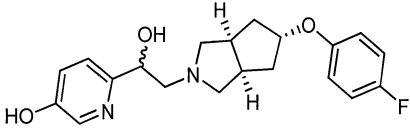
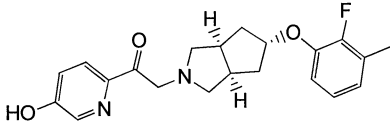
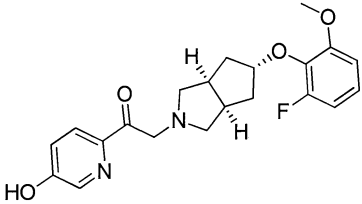
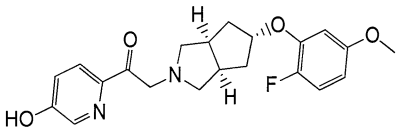
Cấu trúc	NR2B IC ₅₀ (M)	NAM	Loại hoạt tính
	1,68E-08		++++
	5,72E-09		++++
	2,17E-08		++++
	5,52E-08		++++

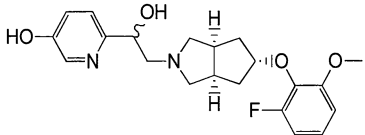
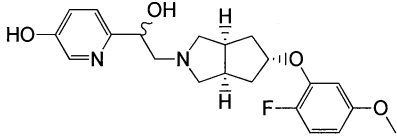
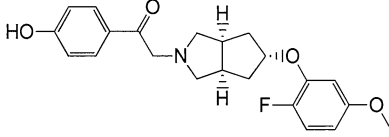
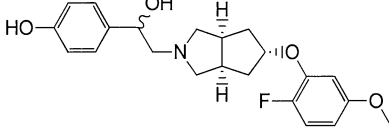
Cấu trúc	NR2B IC ₅₀ (M)	NAM	Loại hoạt tính
	1,00E-05		+
	7,41E-08		++++
	2,19E-07		+++

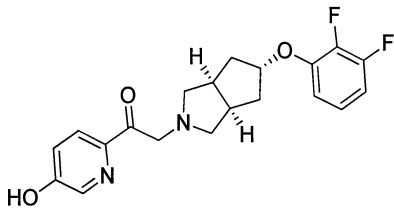
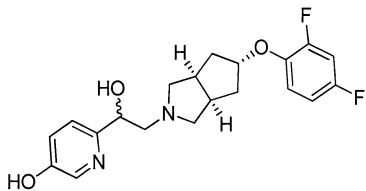
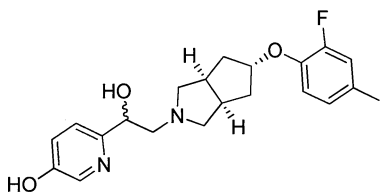
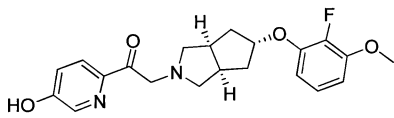
Cấu trúc	NR2B IC ₅₀ (M)	NAM	Loại hoạt tính
	1.12E-07		+++
	1,15E-06		++
	1,08E-06		++

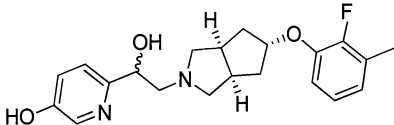
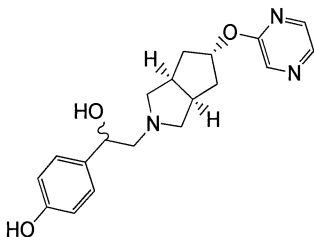
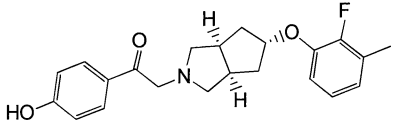
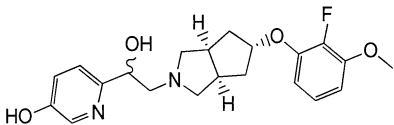
Cấu trúc	NR2B IC ₅₀ (M)	NAM Loại hoạt tính
	4,11E-08	++++
	2,25E-07	+++
	2,93E-08	++++
	9,60E-09	++++

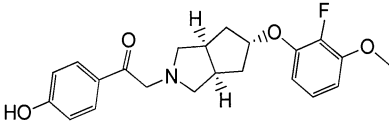
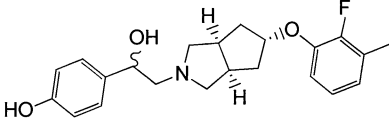
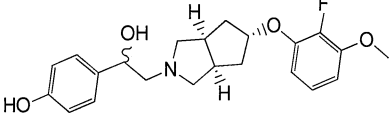
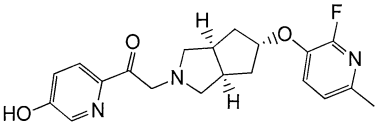
Cấu trúc	NR2B IC ₅₀ (M)	NAM Loại hoạt tính
	8,62E-09	++++
	1,39E-07	+++
	1,49E-07	+++

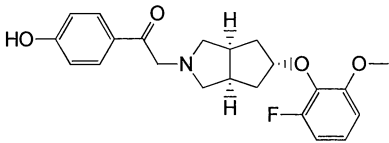
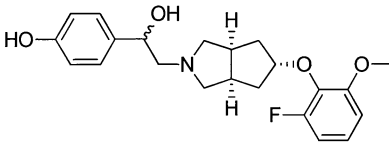
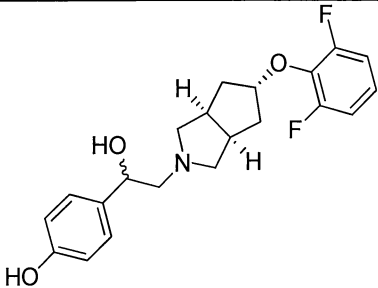
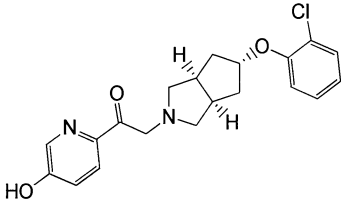
Cấu trúc	NR2B IC ₅₀ (M)	NAM	Loại hoạt tính
	4,41E-09		+++++
	4,35E-07		+++
	1,00E-05		+
	1,00E-05		+

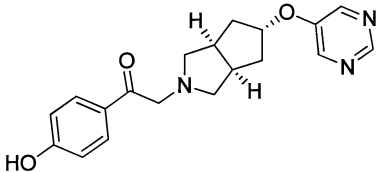
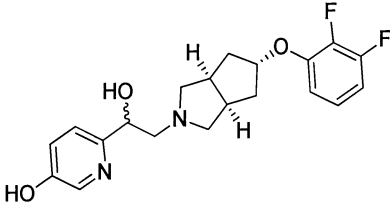
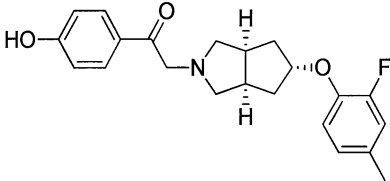
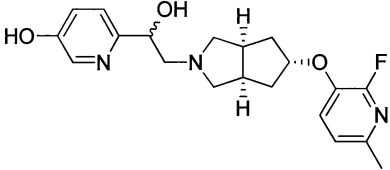
Cấu trúc	NR2B IC ₅₀ (M)	NAM	Loại tính	hoạt
	1,63E-07		+++	
	5,47E-07		+++	
	6,31E-07		+++	
	5,69E-07		+++	

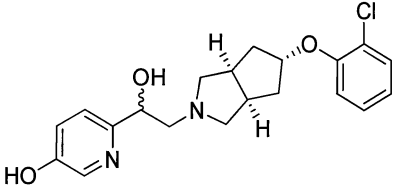
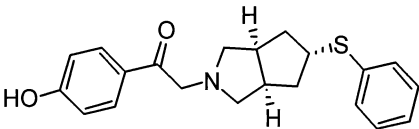
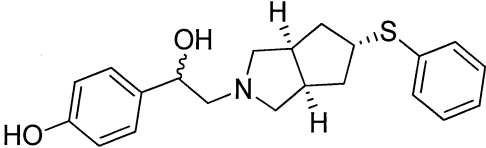
Cấu trúc	NR2B IC ₅₀ (M)	NAM	Loại hoạt tính
	3,08E-07		+++
	6,81E-09		++++
	1,44E-08		++++
	3,78E-06		++

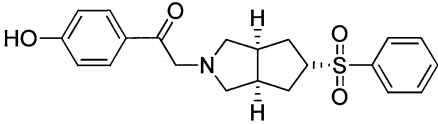
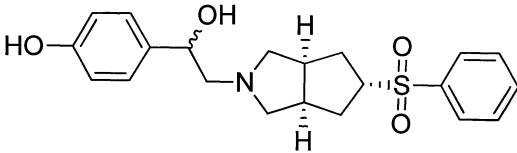
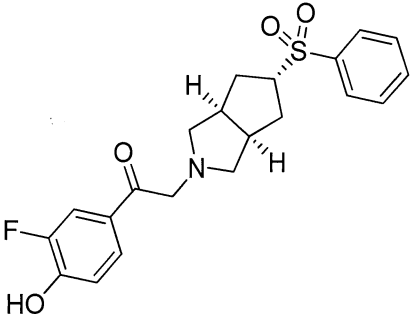
Cấu trúc	NR2B IC ₅₀ (M)	NAM Loại hoạt tính
	2,34E-08	++++
	2,43E-07	+++
	1,77E-07	+++
	5,08E-08	++++

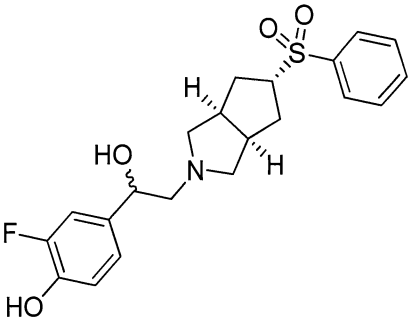
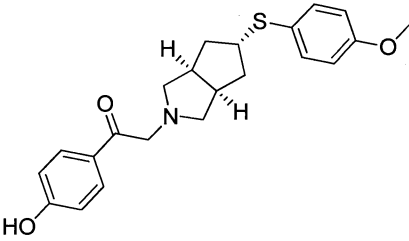
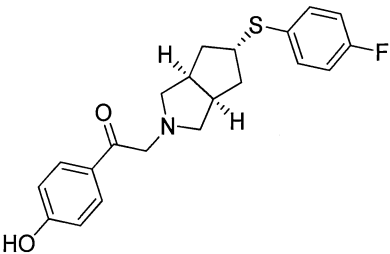
Cấu trúc	NR2B IC ₅₀ (M)	NAM Loại hoạt tính
	1,17E-07	+++
	7,26E-08	++++
	7,77E-08	++++
	1,00E-05	+

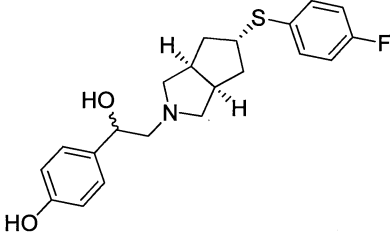
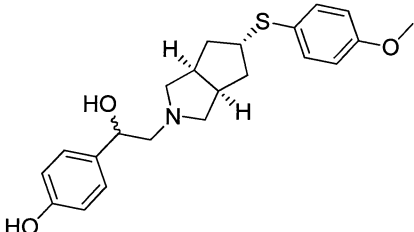
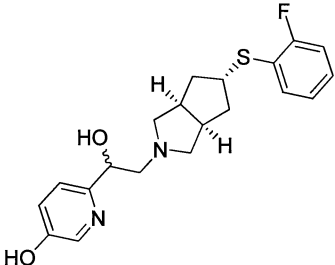
Cấu trúc	NR2B IC ₅₀ (M)	NAM Loại hoạt tính
	4,66E-07	+++
	2,49E-07	+++
	2,63E-08	++++
	1,66E-06	++

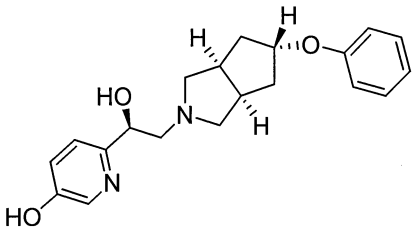
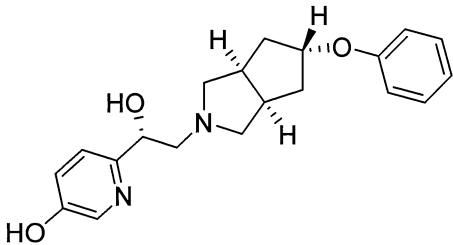
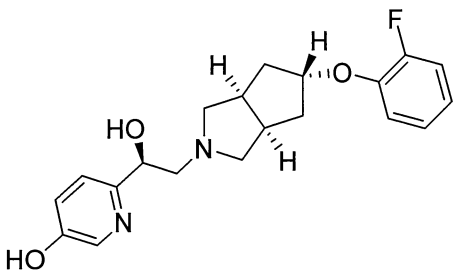
Cấu trúc	NR2B IC ₅₀ (M)	NAM Loại hoạt tính
	1,04E-06	++
	8,78E-09	++++
	2,10E-07	+++
	6,02E-08	++++

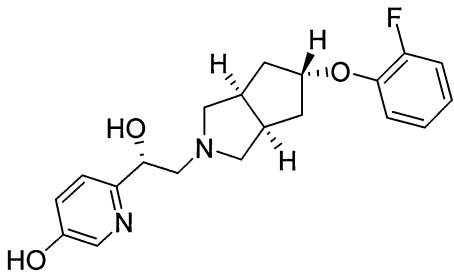
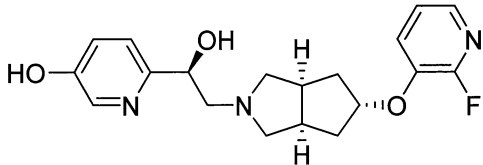
Cấu trúc	NR2B IC ₅₀ (M)	NAM	Loại hoạt tính
	3,80E-08		++++
	2,67E-08		++++
	9,36E-09		++++

Cấu trúc	NR2B IC ₅₀ (M)	NAM	Loại tính	hoạt
 <chem>Oc1ccc(cc1)C(=O)CN2[C@H]3CC[C@@H]2[C@H]3S(=O)(=O)c4ccccc4</chem>	3,50E-06		++	
 <chem>Oc1ccc(cc1)C(O)CN2[C@H]3CC[C@@H]2[C@H]3S(=O)(=O)c4ccccc4</chem>	4,37E-06		++	
 <chem>Oc1ccc(F)cc1C(=O)CN2[C@H]3CC[C@@H]2[C@H]3S(=O)(=O)c4ccccc4</chem>	1,00E-05		+	

Cấu trúc	NR2B IC ₅₀ (M)	NAM Loại hoạt tính
	1,00E-05	+
	2,30E-07	+++
	7,40E-08	++++

Cấu trúc	NR2B IC ₅₀ (M)	NAM Loại hoạt tính
 <chem>Oc1ccc(cc1)[C@H](O)CN2[C@H]3CC[C@@H](S-c4ccc(F)cc4)[C@H]23</chem>	1,92E-08	++++
 <chem>COc1ccc(cc1)S[C@H]2[C@H]3CC[C@H](N[C@H]2[C@H]3)[C@H](O)c4ccc(O)cc4</chem>	1,13E-07	+++
 <chem>Oc1ccc(nc1)[C@H](O)CN2[C@H]3CC[C@@H](S-c4cc(F)ccc4)[C@H]23</chem>	2,06E-08	++++

Cấu trúc	NR2B IC ₅₀ (M)	NAM	Loại hoạt tính
	5,25E-09		++++
	5,24E-09		++++
	8,30E-09		++++

Cấu trúc	NR2B IC ₅₀ (M)	NAM Loại hoạt tính
	8,50E-09	++++
	2,00E-08	++++

Ví dụ 20: Thử nghiệm chảy thoát PGP

PgP là protein có mặt trong hàng rào máu não và các cơ chất của nó bị thoát ra khỏi hàng rào này, theo đó hạn chế sự phân bố hoặc phân chia chúng vào hệ thần kinh trung ương (CNS).

Cấy các tế bào MDCK bị chuyển nhiễm bằng MDR1 (MDCK-MDR1) trên các đĩa trụ thấm Costar ở mật độ xấp xỉ 260.000 tế bào/cm², và các đơn lớp sẵn sàng để sử dụng thử nghiệm bốn ngày sau. Các hợp chất hòa tan ở 10mM trong DMSO 100% được pha loãng cho các thử nghiệm và được điều chế trong chất đệm vận chuyển (dung dịch muối cân bằng Hank, albumin huyết thanh của bò 0,02%, 10 mM HEPES, pH 7,4). Các hợp chất được thử nghiệm

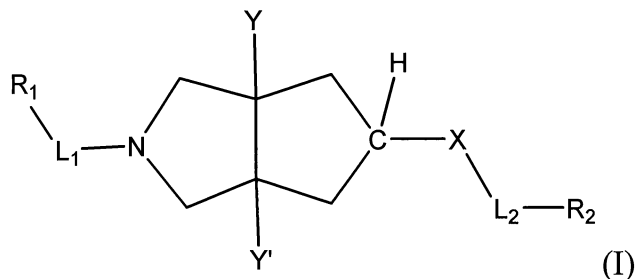
ở nồng độ 10 μ M và được đo độc lập theo hai chiều (từ đỉnh đến đáy và từ đáy đến đỉnh) ba lần. Trước khi bắt đầu thử nghiệm, rửa các tế bào ba lần trong chất đệm vận chuyển. Các nghiên cứu chảy thoát đơn lớp được tiến hành ở 37°C trong 120 phút. Mỗi thử nghiệm bao gồm các chỉ thị đối với sự nguyên vẹn màng (bestatin) và chảy thoát (quinidin). Ly tâm các mẫu thử nghiệm cộng với chất tiêu chuẩn nội bộ (glyburit) trong 10 phút ở 4000 vòng/phút ở 4°C. Sau đó đưa các mẫu phân tích bằng khối phổ sử dụng RapidFire High-throughput MS System (Agilent RapidFire được gắn vào khối phổ Sciex ABI4000). Độ thấm biểu kiến (apparent permeability - P_{app}) được tính toán theo công thức $P_{app} = V_r/AC_0 \times (C_r/t)$, trong đó A là diện tích bề mặt màng, C_0 là nồng độ dược chất của khoang cho ở $t=0$, và C_r là nồng độ dược chất của khoang nhận ở thời điểm (t) 120 phút. Nếu tỉ lệ P_{app} theo chiều từ đáy đến đỉnh so với P_{app} theo chiều từ đỉnh đến đáy lớn hơn hai trong thử nghiệm này (ví dụ $P_{app\ B>A}/P_{app\ A>B} > 2$), phân tử này được xem là cơ chất của MDR1 (P-gP).

Các hợp chất nhất định theo sáng chế có khả năng thoát do PGP ít và dễ dàng phân chia qua hàng rào máu não.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận ra rằng, hoặc có thể xác định, sử dụng không nhiều hơn thử nghiệm thông thường, nhiều phương án tương đương so với các phương án cụ thể được mô tả cụ thể ở đây. Các phương án tương đương này được xem là bao hàm trong phạm vi của yêu cầu bảo hộ sau đây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



hoặc muối, chất hỗ biến, hoặc đồng phân lập thể được dựng của nó

trong đó:

L_1 là C_1 - C_5 alkylen mạch thẳng hoặc phân nhánh được thế bằng OH;

mỗi R_{10} và R_{10}' độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H; C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm OH, O- C_1 - C_5 alkyl, $OPO_3^{-2}M_2$, $OP(O)(OH)_2$, $OC(O)alkyl$, và $OC(O)O-alkyl$ trong đó M là cation kim loại hóa trị một; và xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm OH và O- C_1 - C_5 alkyl với điều kiện không nhiều hơn một nguyên tử oxy được gắn vào cacbon bất kỳ; hoặc R_{10} và R_{10}' , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, có thể tạo thành dị vòng được chọn từ nhóm bao gồm oxetanyl, azetadiny, tetrahydrofuranyl, pyrrolidiny, oxazolinyl, oxazolidinyl, thiazolinyl, thiazolidinyl, pyranly, thiopyranly, tetrahydropyranly, dioxalinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S-oxit, thiomorpholinyl S-dioxit, piperazinyl, azepinyl, oxepinyl, diazepinyl, tropanyl, và homotropanyl;

R_1 là xycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl, gốc bất kỳ trong số chúng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm OH, CN, halogen, - C_1 - C_6 alkylaryl, -O- C_1 - C_6 alkylaryl, O- R_{10} , $OPO_3^{-2}M_2$, $OP(O)(OH)_2$, SH, S- R_{10} , C_1 - C_5 alkyl, alkyl phân nhánh, NH_2 , NHR_{10} , $NHS(O)_2R_{10}$, $N(R_{10})(R_{10}')$, và $NHCO R_{10}$ trong đó M là cation kim loại hóa trị một;

X được chọn từ O, S, -S(O)-, và -S(O)₂-;

Y và Y' độc lập là H, halogen, hoặc C_1 - C_5 alkyl;

L_2 là liên kết, $-(CH_2)_n-$ hoặc $-(CHR_{11})_n-$;

mỗi R_{11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, $-C_1-C_5$ alkylenyl-, $-CO-C_1-C_5$ alkylenyl-, và $-alkylenyl-CO-alkylenyl-$;

R_2 là phenyl, naphtyl, heteroaryl hoặc heteroaryl hai vòng, mỗi gốc trong số chúng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, OH, C_1-C_6 alkyl, OR_{10} , CN, NH_2 , NHR_{10} , $N(R_{10})(R_{10}')$, -nitro, SH, SR_{10} , SOR_{10} , SO_2R_{10} , SO_2NHR_{10} , $SO_2N(R_{10})(R_{10}')$, $CONH_2$, $CONR_{10}$, và $CON(R_{10})(R_{10}')$;

và

n là 1, 2, hoặc 3;

trong đó xycloalkyl là vòng cacbon no đơn vòng chứa 3-18 nguyên tử cacbon, và

trong đó heteroaryl là gốc thơm một vòng, hai vòng hoặc nhiều vòng có 5 đến 10 nguyên tử của vòng và chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại của vòng được chọn từ N, O, hoặc S, các nguyên tử vòng còn lại là C, và khi chứa hai vòng được ngưng tụ, nhóm aryl có thể có vòng no một phần hoặc không no được ngưng tụ với vòng no hoàn toàn.

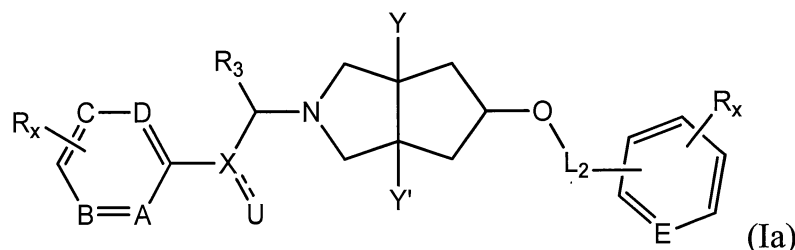
2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối, chất hồ biến, hoặc đồng phân lập thể được dựng của nó, trong đó L_2 là liên kết và R_2 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen, OH, OR_{10} , CN, NH_2 , NHR_{10} , $N(R_{10})(R_{10}')$, SH, SR_{10} , SOR_{10} , SO_2R_{10} , SO_2NHR_{10} , $SO_2N(R_{10})(R_{10}')$, $CONH_2$, $CONR_{10}$, $CON(R_{10})(R_{10}')$.

3. Hợp chất theo điểm 2, hoặc muối, chất hồ biến, hoặc đồng phân lập thể được dựng của nó, trong đó X là O.

4. Hợp chất theo điểm 2, hoặc muối, chất hồ biến, hoặc đồng phân lập thể được dựng của nó, trong đó R_1 là aryl hoặc heteroaryl, mỗi gốc trong số chúng được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm OH, halogen, OR_{10} , SH, SR_{10} , NH_2 , NHR_{10} và $NHCOR_{10}$.

5. Hợp chất theo điểm 2, hoặc muối, chất hồ biến, hoặc đồng phân lập thể được dụng của nó, trong đó Y và Y' là hydro.

6. Hợp chất có công thức (Ia):



hoặc muối, chất hồ biến, hoặc đồng phân lập thể được dụng của nó

trong đó:

A, B, C, D, và E độc lập là N hoặc CR_x;

----- là liên kết đôi tùy ý;

X là CH hoặc C;

U là OH hoặc O;

Y và Y' độc lập là H, halogen, hoặc C₁-C₆ alkyl;

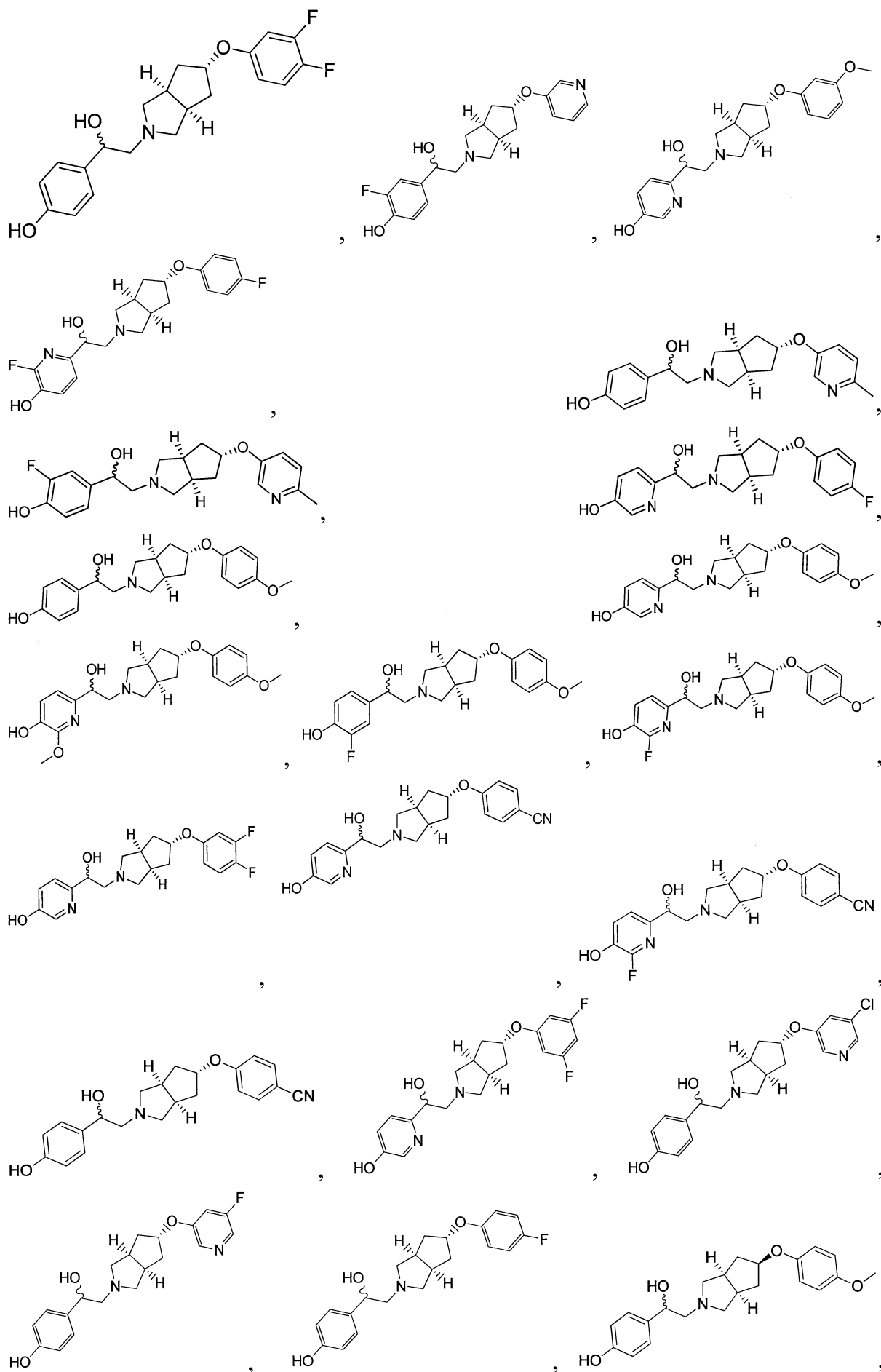
R₃ là H;

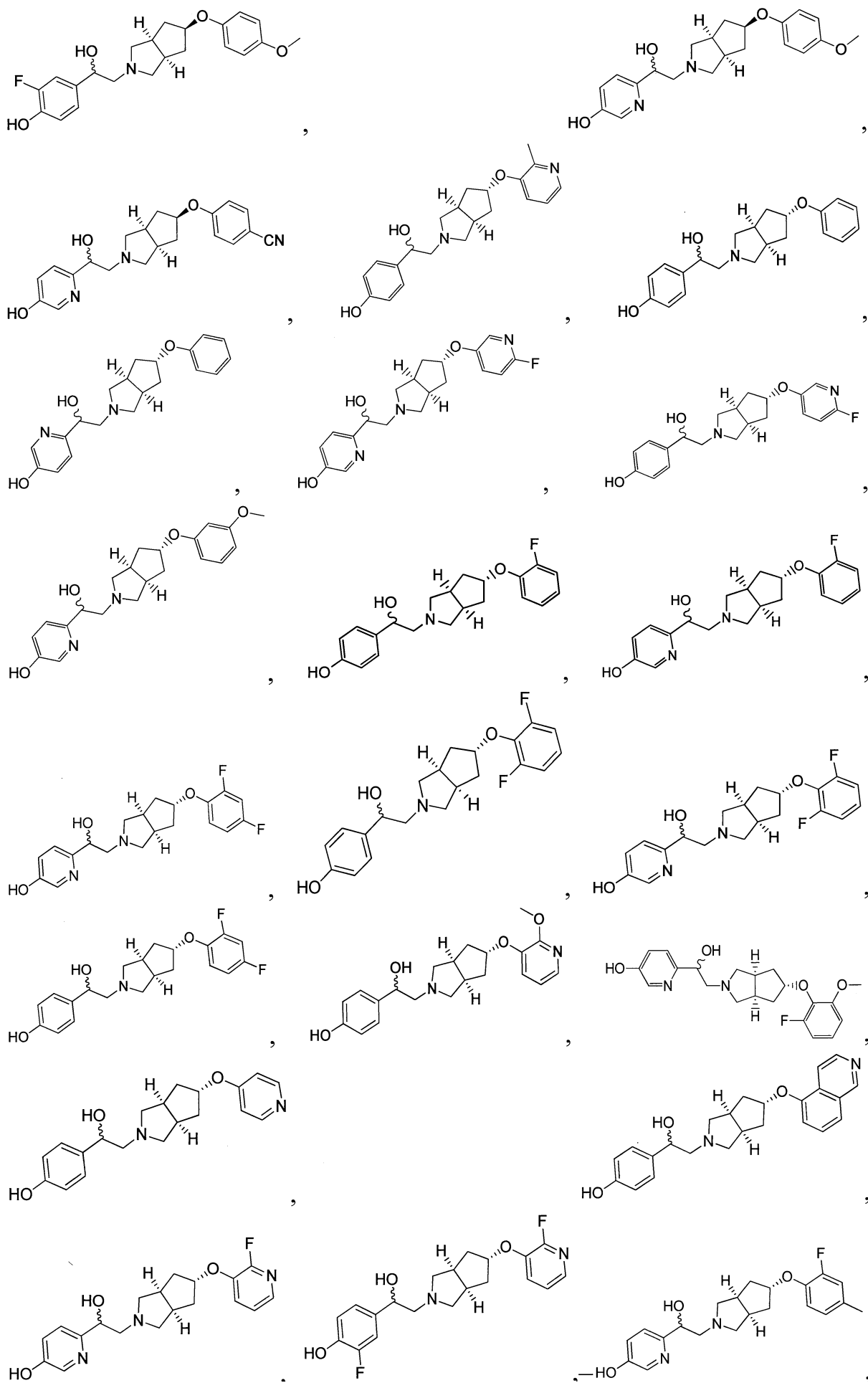
mỗi R_x độc lập là H, C₁-C₆ alkyl, halogen, -OH, -NHS(O)₂R₁₀, hoặc -OC₁-C₆ alkyl;

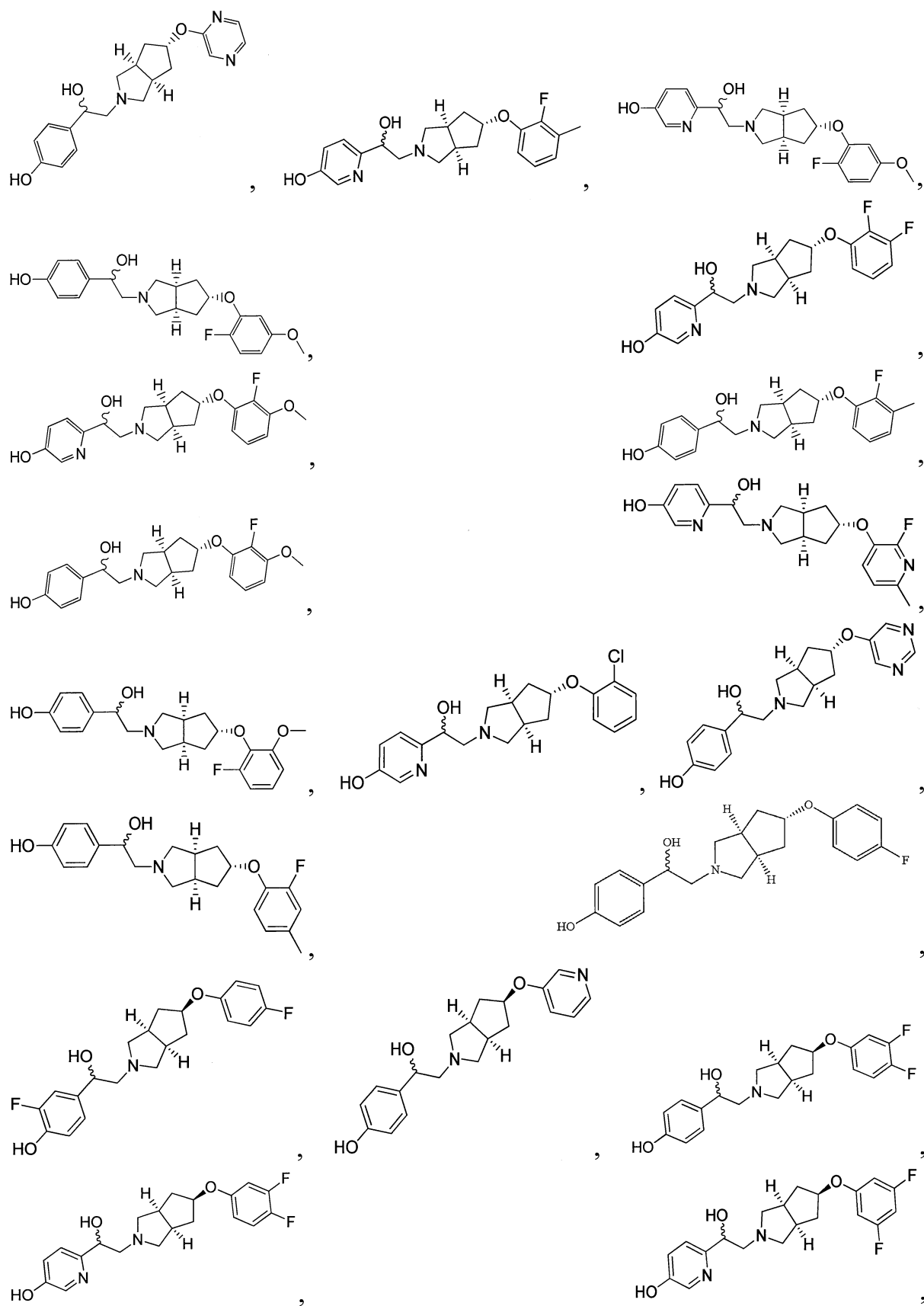
R₁₀ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H; C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm OH, O-C₁-C₅ alkyl, OPO₃⁻²M₂, OP(O)(OH)₂, OC(O)alkyl, và OC(O)O-alkyl trong đó M là cation kim loại hóa trị một; và xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm OH và O-C₁-C₅ alkyl với điều kiện không nhiều hơn một nguyên tử oxy được gắn vào cacbon bất kỳ; và

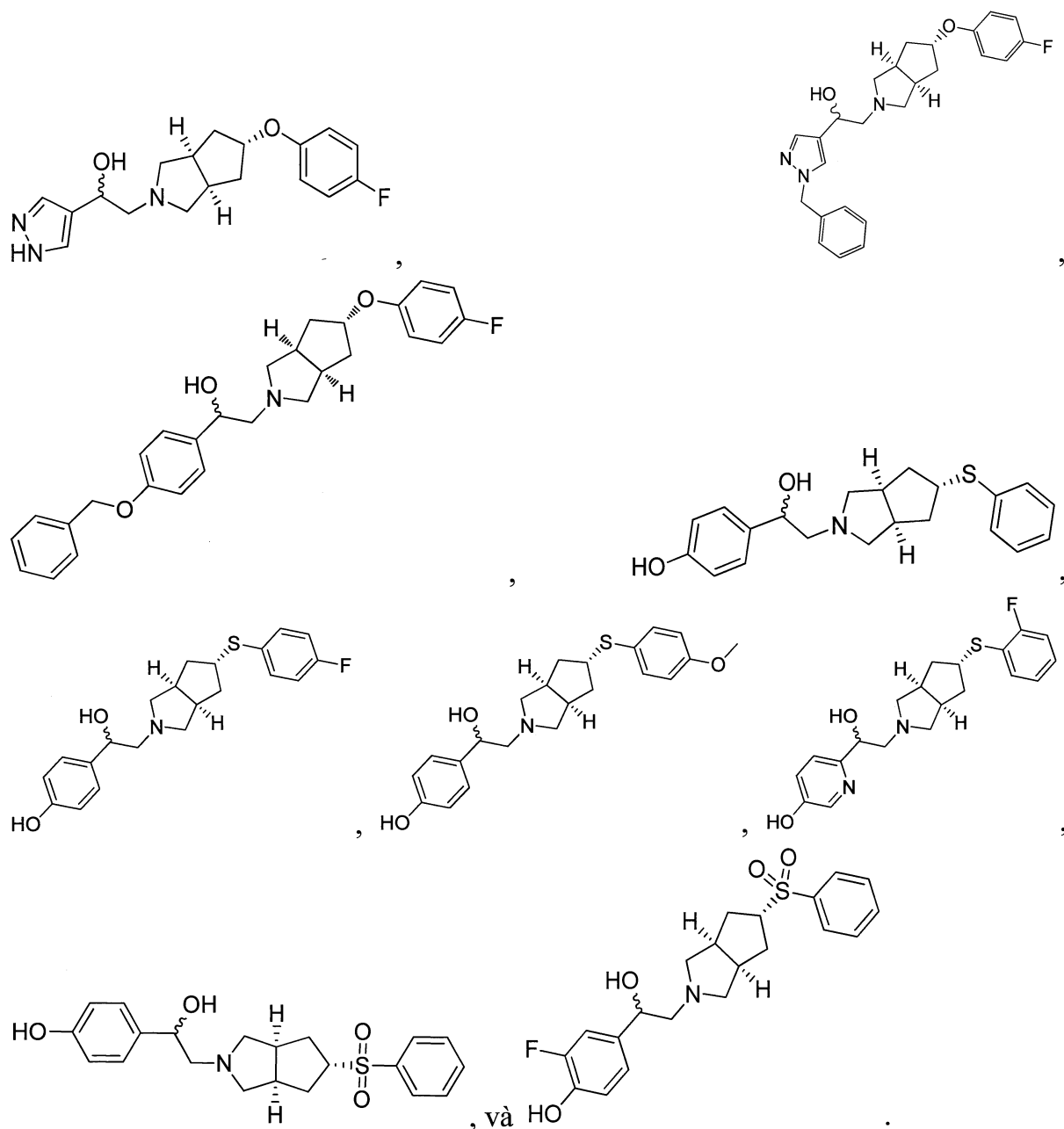
L₂ là liên kết hoặc (CH₂)_n, trong đó n là 1 hoặc 2.

7. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối, chất hồ biến, hoặc đồng phân lập thể được dụng của nó, được chọn từ nhóm bao gồm:



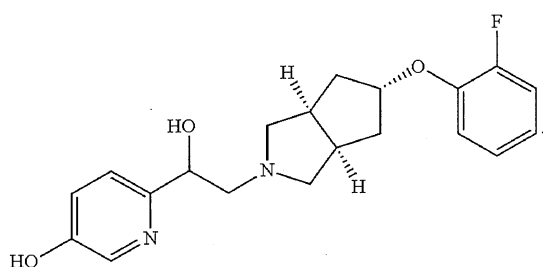




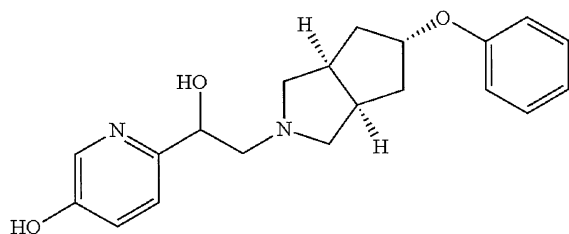


8. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1, hoặc muối, chất hỗ biến, hoặc đồng phân lập thể dược dụng của nó, và chất mang dược dụng.

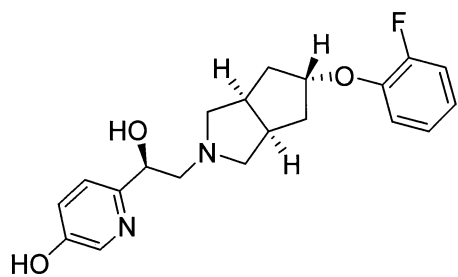
9. Hợp chất theo điểm 7, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này là:



10. Hợp chất theo điểm 7, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này là:

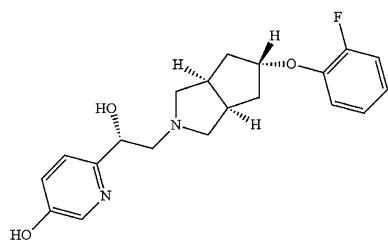


11. Hợp chất có cấu trúc sau:



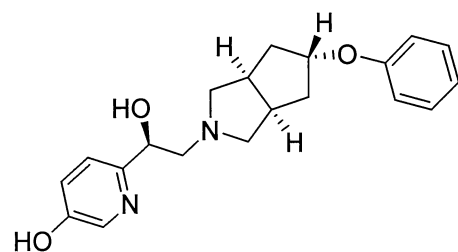
hoặc muối được dụng của nó.

12. Hợp chất có cấu trúc sau:



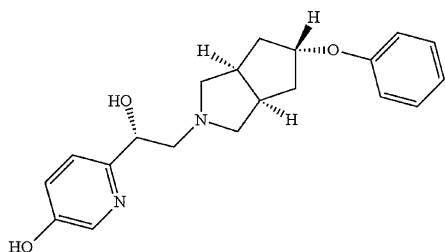
hoặc muối được dụng của nó.

13. Hợp chất có cấu trúc sau:



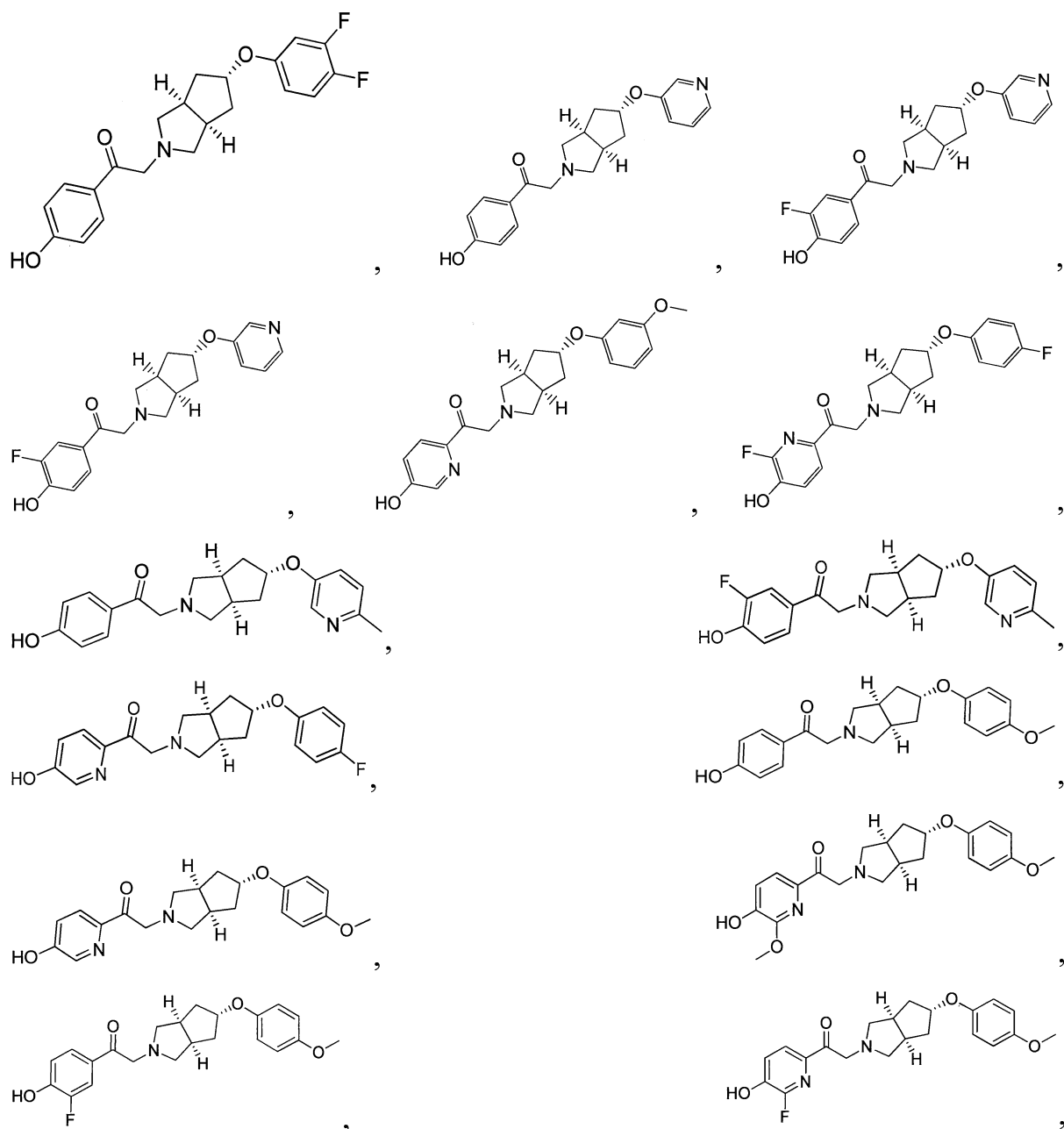
hoặc muối được dụng của nó.

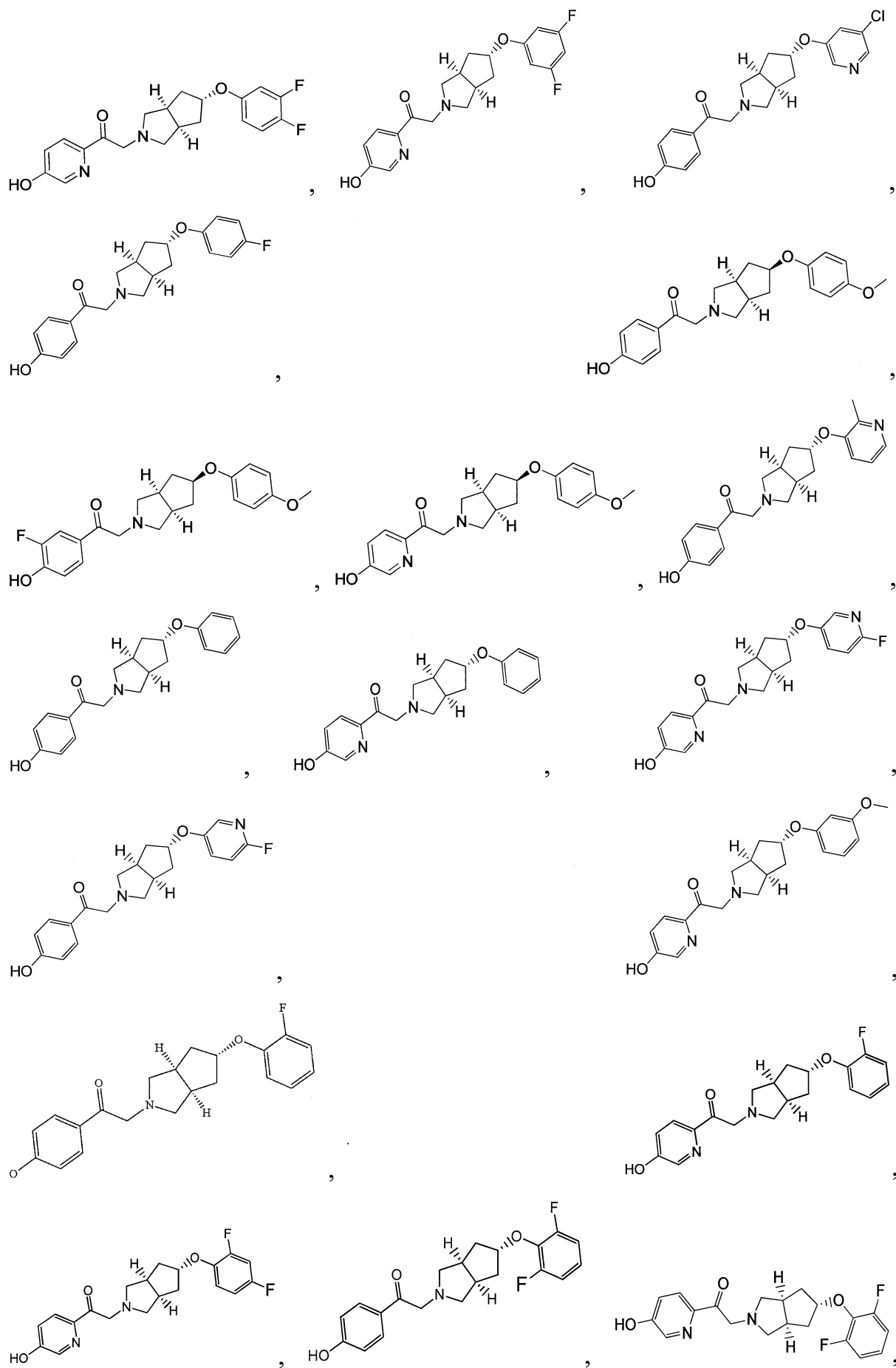
14. Hợp chất có cấu trúc sau:

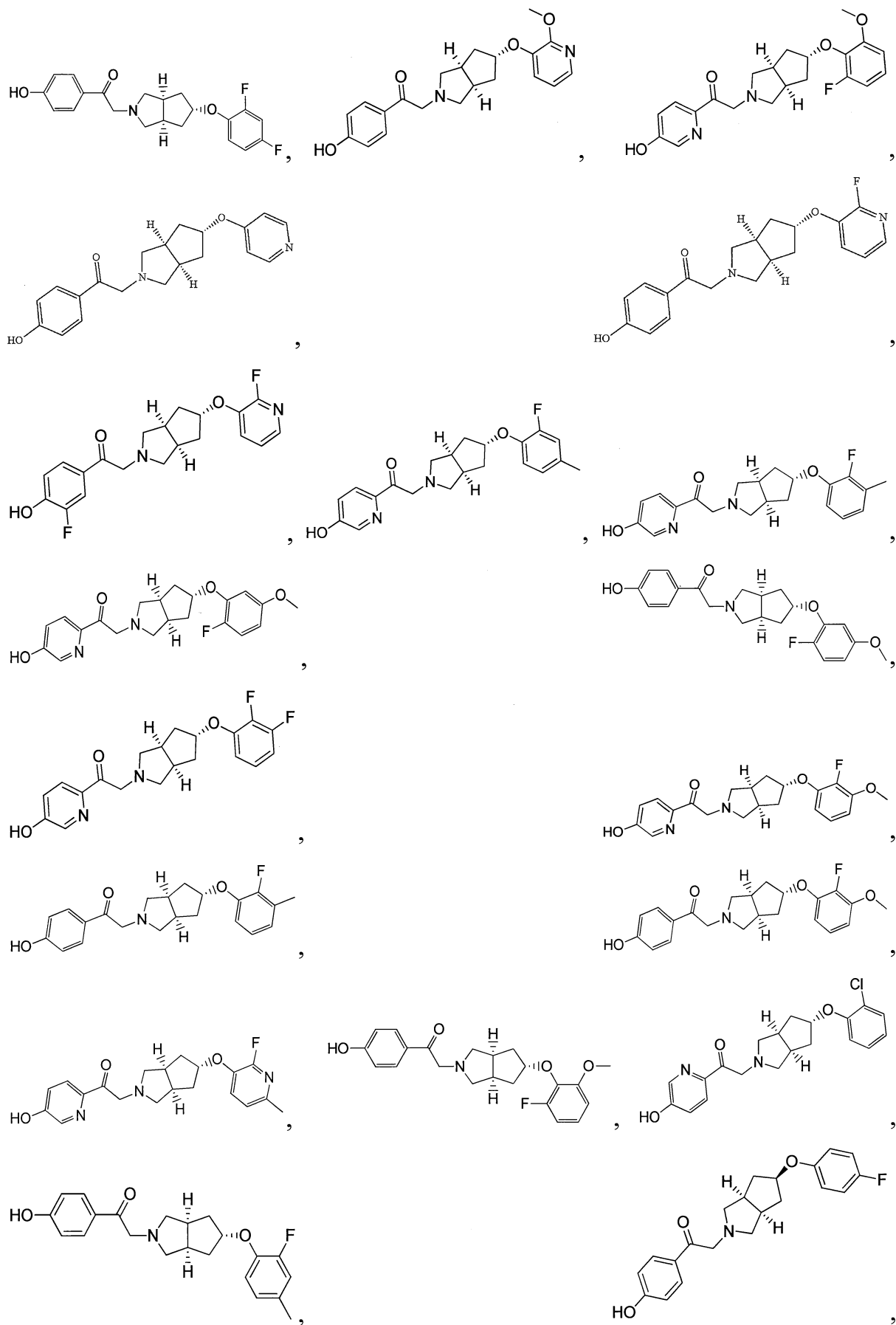


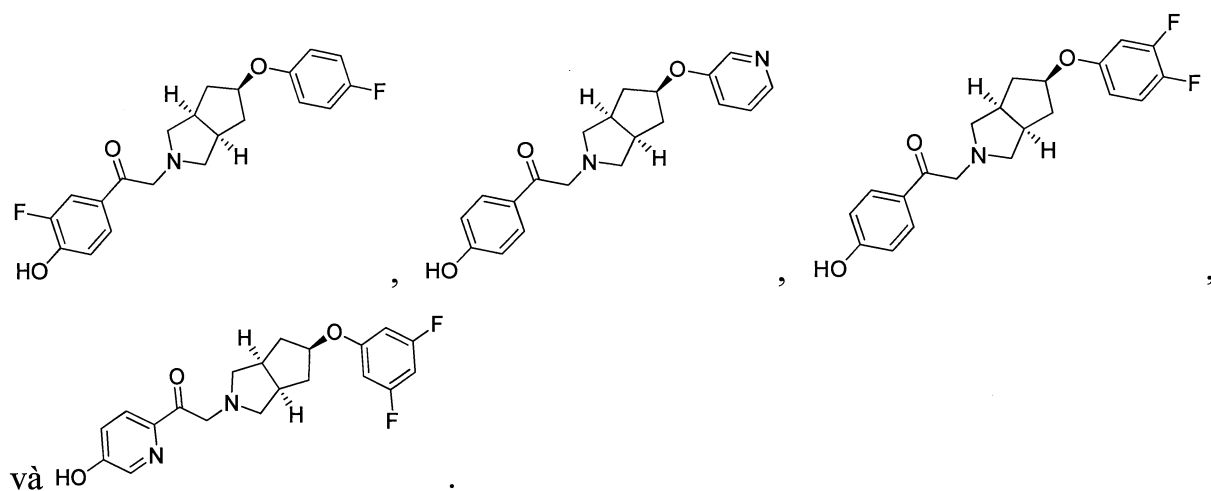
hoặc muối được dụng của nó.

15. Hợp chất theo điểm 6, hoặc muối, chất hồ biến, hoặc đồng phân lập thể được dụng của nó, được chọn từ nhóm bao gồm:

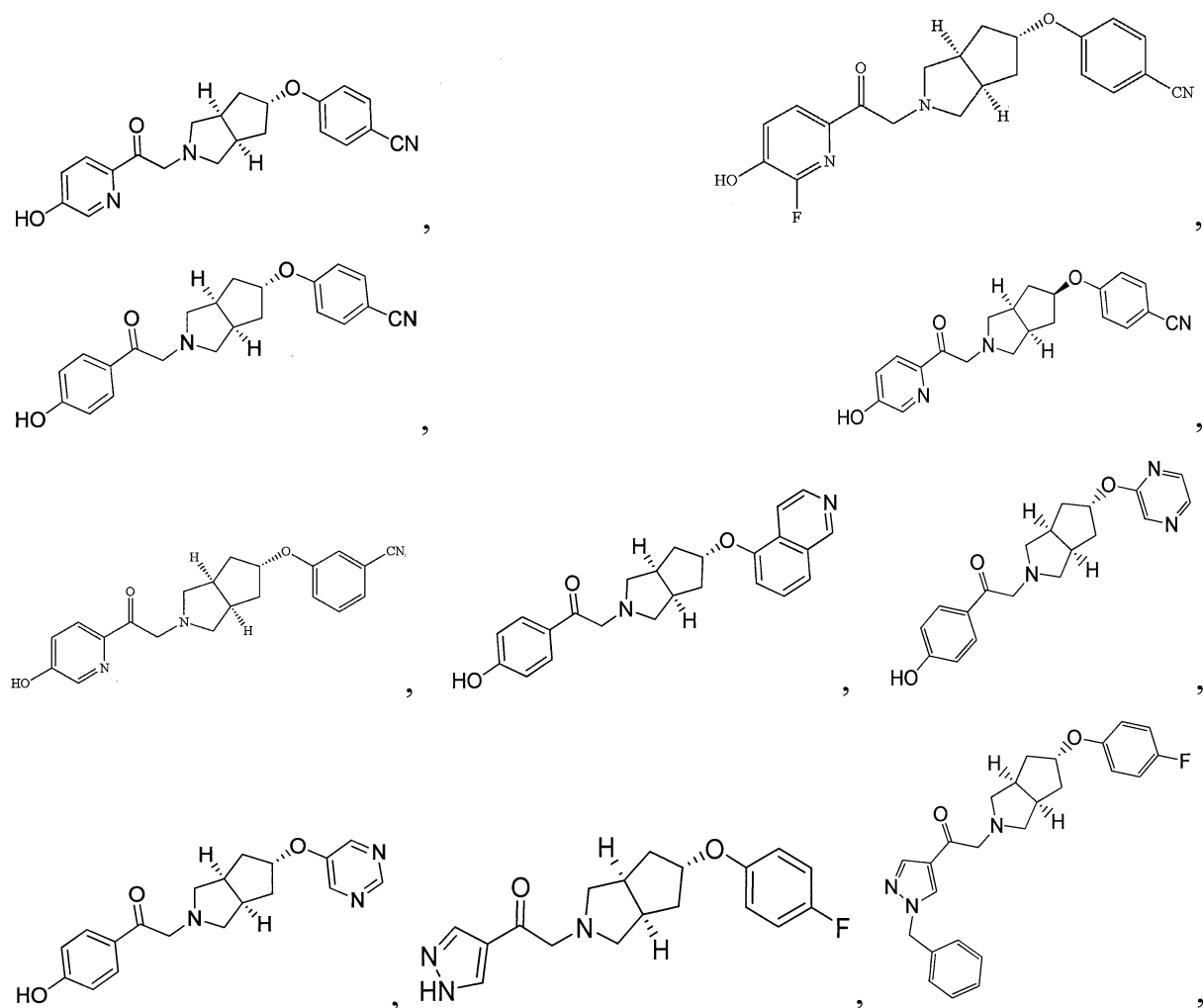


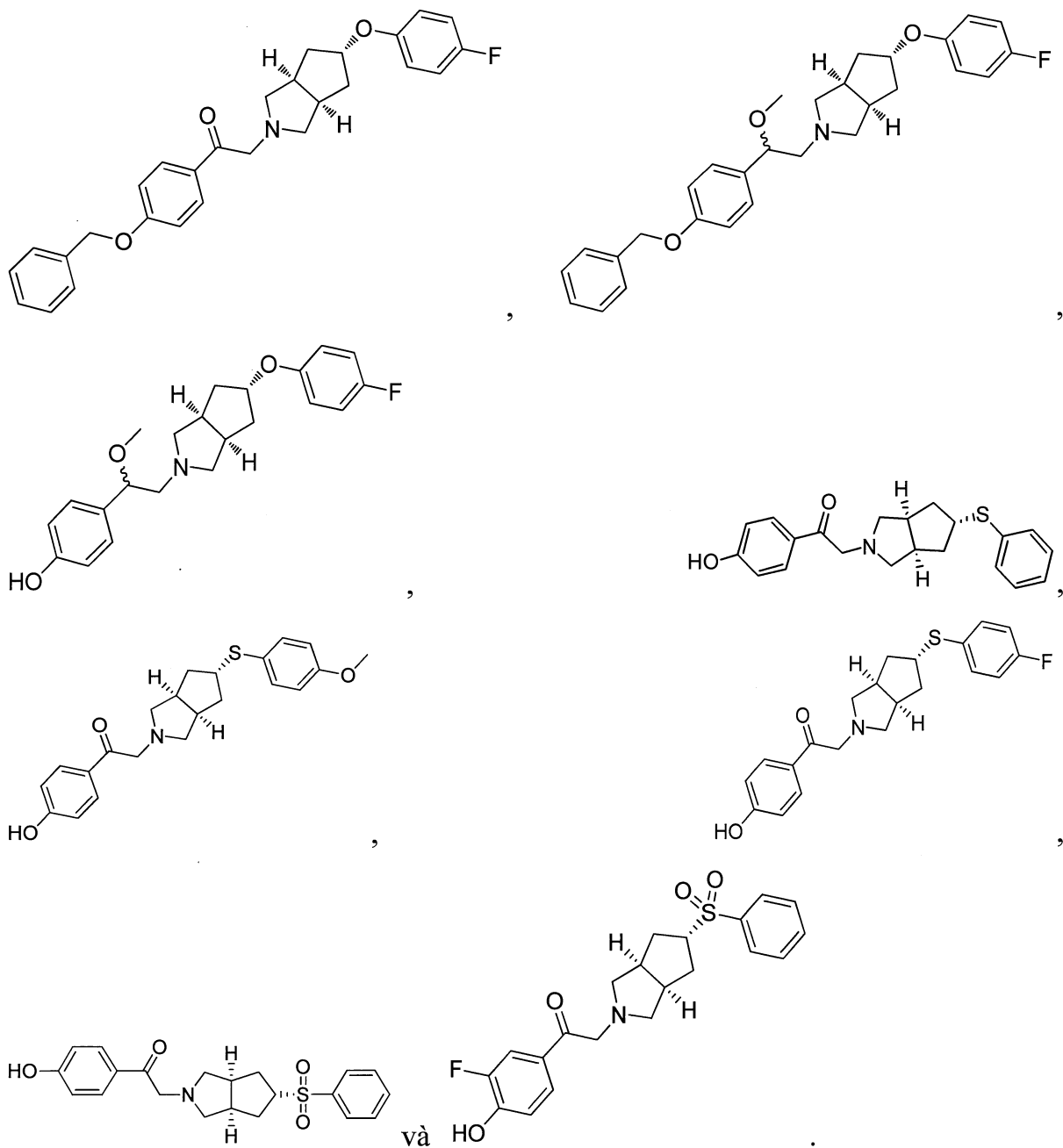






16. Hợp chất, hoặc muối, chất hỗ biến, hoặc đồng phân lập thể được dụng của nó, được chọn từ nhóm bao gồm:





17. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 6, hoặc muối, chất hỗ biến, hoặc đồng phân lập thể được dụng của nó, và chất mang dược dụng.

18. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 11, hoặc muối được dụng của nó, và chất mang dược dụng.

19. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 12, hoặc muối được dụng của nó, và chất mang dược dụng.

20. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 13, hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang dược dụng.

21. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 14, hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang dược dụng.

22. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 16, hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang dược dụng.