



(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)



1-0027296

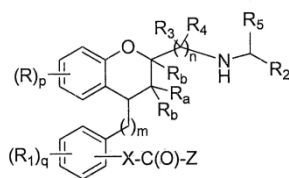
(51)⁷ C07D 311/58; A61K 31/4025; A61P
5/00; A61K 31/353; A61P 19/00

(13) B

- (21) 1-2014-03211 (22) 22/02/2013
(86) PCT/IB2013/051445 22/02/2013 (87) WO/2013/124828 29/08/2013
(30) 178/KOL/2012 24/02/2012 IN; 1030/KOL/2012 07/09/2012 IN
(45) 25/02/2021 395 (43) 25/11/2014 320A
(73) LUPIN LIMITED (IN)
Kalpataru Inspire 3rd Floor, Off Western Express Highway, Santacruz (East),
Mumbai 400055, State of Maharashtra, India
(72) SHUKLA, Manojkumar, Ramprasad (IN); SARDE, Ankush, Gangaram (IN);
LORIYA, Rajeshkumar, Maganlal (IN); PACHPUTE, Vipul, Dilip (IN); WALKE,
Navnath, Bajirao (IN); KHAN, Talha, Hussain (IN); KULKARNI, Sanjeev, Anant
(IN); PALLE, Venkata, P. (US); KAMBOJ, Rajender, Kumar (CA).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT CHROMAN ĐƯỢC THỂ DÙNG LÀM CÁC CHẤT ĐIỀU BIẾN THỤ
THỂ CẢM BIẾN CANXI, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY VÀ DƯỢC
PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề xuất các chất điều biến thụ thể cảm biến canxi (CaSR). Cụ thể, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này là hữu ích để điều trị, không chế, và/hoặc làm dịu bớt mức độ trầm trọng của bệnh, rối loạn, hội chứng và/hoặc tình trạng bệnh lý có liên quan đến việc điều biến thụ thể cảm biến canxi (CaSR). Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa các hợp chất này để điều trị, không chế, và/hoặc làm dịu bớt mức độ trầm trọng của bệnh, rối loạn, hội chứng và/hoặc tình trạng bệnh lý có liên quan đến việc điều biến CaSR. Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế các hợp chất theo sáng chế.



(I)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất chroman được thế, muối được dùng của chúng và được phẩm để điều trị, kiểm soát, và/hoặc làm dịu bớt mức độ trầm trọng của bệnh, rối loạn, triệu chứng hoặc tình trạng bệnh lý có liên quan đến việc điều biến thụ thể cảm biến canxi (CaSR). Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế hợp chất theo sáng chế.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Ca^{2+} được biết là chất truyền tin nội bào thứ cấp, với sự nhận diện phân tử của thụ thể cảm biến canxi ngoại bào (CaSR), còn mở ra khả năng là Ca^{2+} có thể có chức năng như chất truyền tin ở ngoài các tế bào. Thông tin về sự thay đổi cục bộ trong nồng độ ngoại bào của Ca^{2+} được chuyển đến phía bên trong của nhiều loại tế bào thông qua thụ thể độc nhất này.

Thụ thể cảm biến canxi (CaSR) là thụ thể được liên hợp protein G (GPCR), thụ thể này truyền tín hiệu thông qua sự hoạt hóa phospholipaza C, làm tăng mức inositol 1,4,5-triphosphat và canxi dịch bào tương. CaSR thuộc họ phụ C của họ chung GPCR. Về mặt cấu trúc, CaSR có miền ngoại bào đầu tận amino lớn khác thường (ECD) (khoảng 600 axit amin), đặc điểm này là đặc điểm chung của tất cả các thành viên của họ C GPCR.

Ở động vật có vú, biểu hiện của CaSR là khá thường gặp và sự có mặt của nó trong tuyến cận giáp đóng vai trò quan trọng trong sự tiết hormone tuyến cận giáp (PTH). Sự giảm canxi trong huyết thanh dẫn đến sự tiết PTH. Do đó, sự tiết PTH dẫn đến sự bảo toàn Ca^{2+} trong huyết thanh bằng cách làm tăng sự lưu giữ ở thận và sự hấp thu trong ruột của Ca^{2+} . Điều này xảy ra gián tiếp thông qua sự tổng hợp được cảm ứng bởi PTH của chất chuyển hoá vitamin D có hoạt tính, 25-dihydroxyvitamin D. Ngoài ra, tác dụng theo xung của PTH có

ảnh hưởng đồng hóa đến sự phát triển xương và mức kéo dài của nó có thể dẫn đến các ảnh hưởng dị hóa, trong đó sự phá vỡ xương giải phóng Ca^{2+} như trong trường hợp của bệnh loãng xương. Tất cả các hệ này hội tụ để duy trì Ca^{2+} cơ sở trong huyết thanh và nó liên quan đến sự điều hòa chặt chẽ giữa PTH trong huyết thanh và canxi ngoại bào mà được điều tiết bởi thụ thể đặc biệt CaSR.

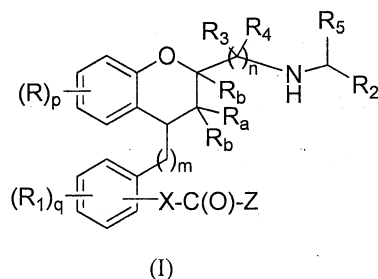
Ở các tình trạng bệnh lý như chứng tăng năng tuyến cận giáp nguyên phát và thứ phát, có sự tiết quá mức hormon tuyến cận giáp do chứng tăng sản của các tuyến. Nguyên nhân phổ biến nhất của chứng tăng năng tuyến cận giáp nguyên phát (PHPT) là u tuyến tuyến cận giáp do hậu quả của các đột biến dòng vô tính (~97%) và sự tăng canxi huyết kết hợp. Trong trường hợp chứng tăng năng tuyến cận giáp thứ phát (SHPT), nó được thấy phổ biến nhất ở các bệnh nhân mắc suy thận mãn tính. Thận không chuyển hóa đủ vitamin D thành dạng hoạt tính của nó và cũng không tiết đủ phospho. Phospho dư làm nghèo thêm canxi trong huyết thanh tạo thành canxi phosphat (sỏi thận) dẫn đến chứng giảm canxi huyết.

Các phân tử nhỏ mà là các chất điều biến dị cấu dương tính được gọi là chất bắt chước tác động của canxi giúp điều biến và cải thiện độ nhạy của các thụ thể với môi trường hiện tồn của canxi ion ngoại bào. Điều này cuối cùng sẽ làm giảm mức PTH trong huyết tương nhờ đó cải thiện tình trạng bệnh lý của chứng tăng năng tuyến cận giáp, tính nội cân bằng canxi và sự chuyển hóa xương.

WO 2012/127388, WO 2012/120476, WO 2012/127385, WO 2012/069421, WO 2012/069419, WO 2012/069402, US 2011/0028452, WO 2010/150837, WO 2010/136037, WO 2010/042642, WO 2010/038895, WO 2009/065406, WO 2008/059854, WO 2006/123725, WO 2004/106280, WO 2004/069793, WO 2002/012181 và đơn US 2003/0199497 bộc lộ các hợp chất có liên quan đến thụ thể cảm biến canxi (CaSR) để điều trị các bệnh khác nhau được điều tiết bởi CaSR. Và ngoài ra, J. Med. Chem. (2006), 49, 5119-5128 bộc lộ các hợp chất có liên quan đến thụ thể cảm biến canxi (CaSR).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Nhằm giải quyết các vấn đề kỹ thuật còn tồn tại như nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có cấu trúc có công thức (I):



trong đó:

R_a được chọn từ hydro, halogen, alkyl được thế hoặc không được thế, xyano, xycloalkyl được thế hoặc không được thế và haloalkyl được thế hoặc không được thế;

R_b, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ hydro, halogen, alkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế và haloalkyl được thế hoặc không được thế;

R, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, alkyl được thế hoặc không được thế, haloalkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, OR₆, nitro, xyano, -C(O)OR₆, -(CH₂)_r-C(O)OR₆, -O-C(O)OR₆, -O(CH₂)_r-C(O)OR₆, -NR₇R₈, -(CH₂)_r-NR₇R₈-, -C(O)R₉, -C(O)NR₇R₈, -(CH₂)_r-C(O)NR₇R₈, -NR₇C(O)R₉, -S(O)₀₋₂R₆, -S(O)₂NR₇R₈, và -NR₇S(O)₂R₉;

X được chọn từ liên kết, -(CR_cR_d)_r-, -O-, -NR₇-, -NR₇(CR_cR_d)_r-, -O(CR_cR_d)_r-, -C(O)NR₇-, -C(O)NR₇(CR_cR_d)_r-, -(CR_cR_d)_rNR₇(CR_cR_d)_r-, -(CR_cR_d)_rxycloalkylen-, xycloalkylen-, -xycloalkylen(CR_cR_d)_r- và -O-xycloalkylen trong đó xycloalkylen có thể được thế hoặc không được thế;

R_c và R_d, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ hydro, halogen, hydroxy, xyano, nitro, alkyl được thế hoặc

không được thế, haloalkyl được thế hoặc không được thế và xycloalkyl được thế hoặc không được thế; hoặc R_c và R_d cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng dạng vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh được thế hoặc không được thế;

Z là $-OR_6$ hoặc $-NR_{10}R_{11}$;

R_1 , mà có thể giống nhau hoặc khác nhau ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ halogen, nitro, xyano, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, haloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, $-OR_6$, $-C(O)R_9$, $-NR_7R_8$, $-(CH_2)_rNR_7R_8-$, $-(CH_2)_rC(O)OR_6$, $-O-C(O)OR_6$, $-O(CH_2)_rC(O)OR_6$, $-C(O)NR_7R_8$, $-(CH_2)_rC(O)NR_7R_8$, $-NR_7C(O)R_9$, $-S(O)_{0-2}R_7$, $-S(O)_2NR_7R_8$ và $-NR_7S(O)_2R_9$;

R_2 được chọn từ aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế và heteroxyclyl được thế hoặc không được thế;

R_3 và R_4 có thể giống nhau hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ hydro, halogen, alkyl được thế hoặc không được thế, haloalkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, alkoxy được thế hoặc không được thế, haloalkoxy được thế hoặc không được thế và xycloalkyl được thế hoặc không được thế;

R_5 là alkyl được thế hoặc không được thế;

R_6 , mà có thể giống nhau hoặc khác nhau ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, haloalkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, và aryl được thế hoặc không được thế;

R_7 và R_8 , mà có thể giống nhau hoặc khác nhau ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkylalkyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, arylalkyl được thế hoặc không được thế,

heteroaryl được thế hoặc không được thế, heteroarylalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, và heteroxyclylalkyl được thế hoặc không được thế; hoặc R_7 và R_8 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng dạng vòng có từ 3 đến 12 cạnh no hoặc chưa no, được thế hoặc không được thế, trong đó vòng dạng vòng chưa no có thể có một hoặc hai liên kết đôi;

ở mỗi lần xuất hiện, R_9 là alkyl được thế hoặc không được thế hoặc aryl được thế hoặc không được thế;

R_{10} và R_{11} có thể giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, $-(CR_cR_d)_r-C(O)OR_6$, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkylalkyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, arylalkyl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, heteroarylalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, và heteroxyclylalkyl được thế hoặc không được thế; hoặc R_{10} và R_{11} , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng dạng vòng có từ 3 đến 12 cạnh no hoặc chưa no, được thế hoặc không được thế, trong đó vòng dạng vòng chưa no có thể có một hoặc hai liên kết đôi;

‘n’ là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3, kể cả hai đầu mút;

‘m’ là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3, kể cả hai đầu mút;

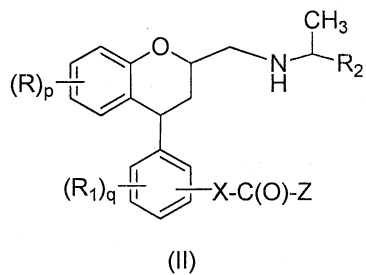
‘p’ là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4, kể cả hai đầu mút;

‘q’ là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3, kể cả hai đầu mút; và

‘r’ là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3, kể cả hai đầu mút;

hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có cấu trúc có công thức (II):



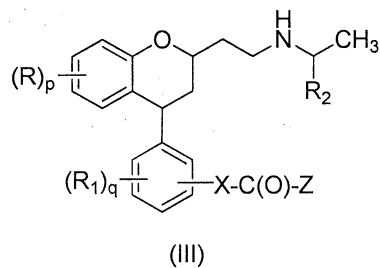
hoặc muối được dụng của chúng;

trong đó:

R_2 là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc naphtyl được thế hoặc không được thế;

R , R_1 , X , Z , 'p' và 'q' là như được xác định trong công thức (I).

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có cấu trúc có công thức (III):



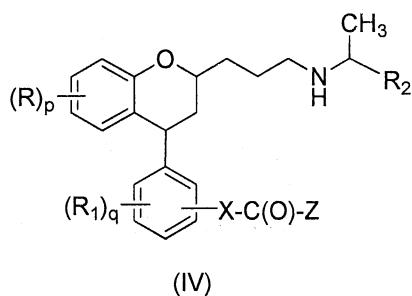
hoặc muối được dụng của chúng;

trong đó:

R_2 là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc naphtyl được thế hoặc không được thế;

R , R_1 , X , Z , 'p' và 'q' là như được xác định trong công thức (I).

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có cấu trúc có công thức (IV):



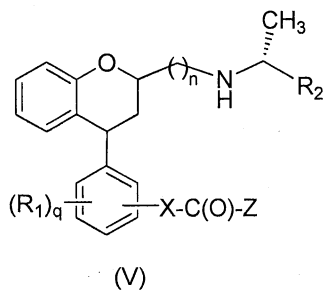
hoặc muối được dụng của chúng;

trong đó:

R_2 là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc naphthyl được thế hoặc không được thế;

R , R_1 , X , Z , 'p' và 'q' là như được xác định trong công thức (I).

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có cấu trúc có công thức (V):



hoặc muối được dụng của chúng;

trong đó:

R_2 là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc naphthyl được thế hoặc không được thế;

R_1 , X , Z , 'n', và 'q' là như được xác định trong công thức (I).

Cần phải hiểu rằng Công thức (I), Công thức (II), Công thức (III), Công thức (IV) và Công thức (V) bao gồm về mặt cấu trúc tất cả các chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang, kể cả các chất đồng vị khi thích hợp và muối được dụng mà có thể được dự tính từ cấu trúc hóa học của các loại được mô tả trong bản mô tả này.

Một hoặc nhiều phương án theo sáng chế được nêu chi tiết dưới đây chỉ có tính minh họa và không được dự định làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Các dấu hiệu, đối tượng và ưu điểm khác của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng từ phần mô tả và các điểm yêu cầu bảo hộ.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) trong đó 'n' bằng 1.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) trong đó 'n' bằng 2.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) trong đó 'n' bằng 3.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó 'm' bằng 0.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó 'p' bằng 0.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV) và/hoặc (V) trong đó R_1 được chọn từ halogen, alkyl được thế hoặc không được thế, haloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xyano, $-OR_6$, $-C(O)alkyl$; trong đó R_6 là hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, haloalkyl được thế hoặc không được thế, hoặc xycloalkyl được thế hoặc không được thế; và 'q' bằng 0, 1, hoặc 2.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV) và/hoặc (V) trong đó R_2 là aryl được thế hoặc không được thế, trong đó aryl là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc naphtyl được thế hoặc không được thế. Theo phương án này, (các) phần tử thế trên R_2 có thể là một hoặc nhiều phần tử thế và độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, alkyl được thế hoặc không được thế, haloalkyl được thế hoặc không được thế, và alkoxy được thế hoặc không được thế.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV) và/hoặc (V) trong đó X được chọn từ liên kết, $-(CR_cR_d)_r$, $-O-$, $-NR_7-$

, $-\text{NR}_7(\text{CR}_c\text{R}_d)_r-$, $-\text{O}(\text{CR}_c\text{R}_d)_r-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_7-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_7(\text{CR}_c\text{R}_d)_r-$, $-(\text{CR}_c\text{R}_d)_r\text{NR}_7(\text{CR}_c\text{R}_d)_r-$, $-(\text{CR}_c\text{R}_d)_r\text{xycloalkylen}-$, xycloalkylen , $-\text{xycloalkylen}(\text{CR}_c\text{R}_d)_r-$ và $-\text{O-xycloalkylen}$ trong đó xycloalkylen có thể được thế hoặc không được thế; R_7 là hydro hoặc alkyl được thế hoặc không được thế; R_c và R_d là hydro hoặc alkyl được thế hoặc không được thế và 'r' bằng 1, 2 hoặc 3.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV) và/hoặc (V) trong đó Z là $-\text{OR}_6$ trong đó R_6 được chọn từ hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, haloalkyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế hoặc arylalkyl được thế hoặc không được thế.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV) và/hoặc (V) trong đó Z là $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ trong đó R_{10} và R_{11} có thể giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, $-(\text{CR}_c\text{R}_d)_r-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CR}_c\text{R}_d)_r-\text{C}(\text{O})\text{O-alkyl}$, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế hoặc arylalkyl được thế hoặc không được thế trong đó R_c và R_d là hydro hoặc alkyl được thế hoặc không được thế và 'r' bằng 1, 2 hoặc 3; hoặc R_{10} và R_{11} , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng dạng vòng no hoặc chưa no có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó vòng dạng vòng chưa no có thể có một hoặc hai liên kết đôi.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) trong đó R_a là hydro; R_b là hydro; R_1 được chọn từ halogen, alkyl được thế hoặc không được thế, haloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xyano, $-\text{OR}_6$, $-\text{C}(\text{O})\text{alkyl}$ trong đó R_6 là hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, haloalkyl được thế hoặc không được thế, hoặc xycloalkyl được thế hoặc không được thế; 'q' bằng 0, 1, hoặc 2; R_2 là aryl được thế hoặc không được thế; R_3 là hydro; R_4 là hydro; R_5 là alkyl được thế hoặc không được thế; X được chọn từ liên kết, $-(\text{CR}_c\text{R}_d)_r-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}_7-$, $-\text{NR}_7(\text{CR}_c\text{R}_d)_r-$, $-\text{O}(\text{CR}_c\text{R}_d)_r-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_7-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_7(\text{CR}_c\text{R}_d)_r-$ trong đó R_7 là

hydro hoặc alkyl được thế hoặc không được thế, R_c và R_d là hydro hoặc alkyl được thế hoặc không được thế; và 'r' bằng 1, 2, hoặc 3; Z là $-OR_6$ hoặc $NR_{10}R_{11}$ trong đó R_6 được chọn từ hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, haloalkyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế hoặc arylalkyl được thế hoặc không được thế; R_{10} và R_{11} có thể giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, $-(CR_cR_d)_r-C(O)OH$, $-(CR_cR_d)_r-C(O)O$ -alkyl, xycloalkyl được thế hoặc không được thế hoặc R_{10} và R_{11} cùng nhau có thể tạo thành vòng dạng vòng có từ 3 đến 12 cạnh no hoặc chưa no, được thế hoặc không được thế, trong đó vòng dạng vòng chưa no có thể có một hoặc hai liên kết đôi, 'n' bằng 1, 2 hoặc 3; 'm' bằng 0 hoặc 1; và 'p' bằng 0;

hoặc muối được dụng của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (V) trong đó R_1 được chọn từ halogen, alkyl được thế hoặc không được thế, haloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xyano, $-OR_6$, $-C(O)alkyl$ trong đó R_6 là hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, haloalkyl được thế hoặc không được thế, hoặc xycloalkyl được thế hoặc không được thế; 'q' bằng 0, 1, hoặc 2; R_2 là aryl được thế hoặc không được thế; X được chọn từ liên kết, $-(CR_cR_d)_r$, $-O-$, $-NR_7-$, $-NR_7(CR_cR_d)_r$, $-O(CR_cR_d)_r$, $-C(O)NR_7-$, $-C(O)NR_7(CR_cR_d)_r$ trong đó R_7 là hydro hoặc alkyl được thế hoặc không được thế, R_c và R_d là hydro hoặc alkyl được thế hoặc không được thế, 'r' bằng 1, 2, hoặc 3; Z là $-OR_6$ hoặc $NR_{10}R_{11}$ trong đó R_6 được chọn từ hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, haloalkyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế hoặc arylalkyl được thế hoặc không được thế; R_{10} và R_{11} độc lập được chọn từ hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, $-(CR_cR_d)_r-C(O)OH$, $-(CR_cR_d)_r-C(O)O$ -alkyl, xycloalkyl được thế hoặc không được thế hoặc R_{10} và R_{11} cùng nhau có thể tạo thành vòng dạng vòng có từ 3 đến 12 cạnh no hoặc chưa no, được thế hoặc không được thế, trong đó vòng dạng vòng chưa no có thể có một hoặc hai liên kết đôi, 'n' bằng 1, 2 hoặc 3;

hoặc muối được dụng của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng; trong đó muối được dụng là muối hydroclorua.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) bao gồm về mặt cấu trúc các chất đồng phân lập thể kể cả chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang.

Dưới đây là các hợp chất đại diện, các hợp chất này về bản chất chỉ nhằm mục đích minh họa và không được dự định là làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Metyl 2-flo-5-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl)chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-flo-5-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl)chroman-4-yl)benzoat;

Metyl-3-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl)chroman-4-yl) benzoat;

Metyl 2-metyl-3-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl)chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 3-metyl-5-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl)chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 4-metyl-3-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl)chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-etyl-5-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl)chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-etyl-5-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl)chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-isopropyl-5-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-xyclopropyl-5-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-xyclopropyl-5-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2,6-diflo-3-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 4-flo-2-metyl-3-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl)chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 4-flo-2-metyl-3-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl)chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2,3-dimetyl-5-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 5-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl)chroman-4-yl)-2-(triflometyl)benzoat;

Metyl 2-metyl-5-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-metyl-5-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-flo-3-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman -4-yl)benzoat;

Metyl 3-flo-5-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman -4-yl)benzoat;

Metyl 4-flo-3-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman -4-yl)benzoat;

Metyl 2-metoxi-5-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-metoxi-3-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-metoxo-3-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 4-metoxo-3-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-(2-metyl-5-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetat;

Metyl 2-(3-metyl-5-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetat;

Metyl 2-(2-flo-5-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetat;

Metyl 2-(2-flo-5-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetat;

Metyl 2-(2-flo-3-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetat;

Metyl 2-(3-flo-5-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetat;

Metyl 2-(3-flo-5-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetat;

Metyl 2-(4-flo-3-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetat;

Metyl 2-metyl-2-(3-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)phenoxy)propanoat;

Metyl 4-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl)chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 4-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl)chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-metyl-4-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-metyl-4-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 4-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl)chroman-4-yl)-2-(triflometyl)benzoat;

Metyl 4-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)-2-(triflometyl)benzoat;

Metyl 2,6-diflo-4-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 3-metoxi-4-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;m

Metyl 3-metoxi-4-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 3-flo-4-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-flo-4-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman -4-yl)benzoat;

Metyl 2-(4-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetat;

Metyl 2-(4-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetat;

Metyl 2-(2-flo-4-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetat;

Metyl 2-(2-flo-4-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetat;

Metyl 2-(4-((2*R*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)phenyl)axetat;

Metyl 2-(4-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)phenyl)axetat;

Metyl 2-metyl-2-(4-((2*R*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)phenyl)propanoat;

Metyl 2-metyl-2-(4-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)phenyl)propanoat;

Metyl 3-metyl-4-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-flo-5-((2*S*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 3-((2*S*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl)chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-metyl-5-((2*S*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-metyl-5-((2*S*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-(4-((2*S*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetat;

Metyl 2-(4-((2*S*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetat;

Metyl 5-((2*R*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(4-flonaphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)-2-metylbenzoat;

Metyl 5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(4-flonaphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)-2-metylbenzoat;

Metyl 3-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(4-flonaphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)-2-metoxibenzoat;

Metyl 3-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(4-flonaphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)-2-metoxibenzoat;

Metyl 4-((2*R*)-2-((((*R*)-1-(4-flo-3-metoxiphenyl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)-2-metylbenzoat;

Metyl 3-((2*R*)-2-((((*R*)-1-(4-flo-3-metoxiphenyl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)-2-metylbenzoat;

Metyl 5-((2*R*)-2-((((*R*)-1-(4-flo-3-metoxiphenyl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)-2-metylbenzoat;

Metyl 3-((2*R*)-2-((((*R*)-1-(4-flo-3-metoxiphenyl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)-5-metylbenzoat;

Metyl 3-((2*R*)-2-((((*R*)-1-(4-flo-3-metoxiphenyl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)-4-metylbenzoat;

Metyl 2-flo-5-((2*S*,4*R*)-2-(2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)etyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-flo-5-((2*R*,4*S*)-2-(2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)etyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-metyl-5-((2*S*,4*R*)-2-(2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)etyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-metyl-5-((2*R*,4*S*)-2-(2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)etyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-metoxi-3-((2*R*,4*R*)-2-(2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)etyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 5-((2*S*,4*R*)-2-(2-((((*R*)-1-(4-flonaphtalen-1-yl)etyl)amino)etyl) chroman-4-yl)-2-metylbenzoat;

Metyl 5-((2*R*,4*S*)-2-(2-(((*R*)-1-(4-flonaphtalen-1-yl)etyl)amino)etyl) chroman-4-yl)-2-metylbenzoat;

Metyl 5-((2*S*,4*R*)-2-(2-(((*R*)-1-(4-flo-3-metoxi phenyl)etyl)amino)etyl) chroman-4-yl)-2-metylbenzoat;

Metyl 5-((2*R*,4*S*)-2-(2-(((*R*)-1-(4-flo-3-metoxi phenyl)etyl)amino)etyl) hroman-4-yl)-2-metylbenzoat;

Metyl 2-flo-5-((2*S*,4*S*)-2-(3-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)propyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-flo-5-((2*R*,4*R*)-2-(3-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)propyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-metyl-5-((2*S*,4*S*)-2-(3-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino) propyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-metyl-5-((2*R*,4*R*)-2-(3-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino) propyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 5-((2*S*,4*S*)-2-(3-(((*R*)-1-(4-flo-3-metoxi phenyl)etyl)amino) propyl) chroman-4-yl)-2-metylbenzoat;

Metyl 4-((2*S*,4*S*)-2-(3-(((*R*)-1-(4-flonaphtalen-1-yl)etyl)amino)propyl) chroman-4-yl)-3-metylbenzoat;

Metyl 4-((2*S*,4*S*)-2-(3-(((*R*)-1-(4-flonaphtalen-1-yl)etyl)amino)propyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 5-((2*S*,4*S*)-2-(3-(((*R*)-1-(4-flonaphtalen-1-yl)etyl)amino)propyl) chroman-4-yl)-2-metylbenzoat;

hydroclorua của axit 2, 6-dimetyl-3-((2*R*, 4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino) metyl) chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2,6-dimetyl-3-((2*R*,4*S*)-2-(2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino) etyl)chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2,6-dimetyl-3-((2R,4R)-2-(3-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino) propyl) chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2,6-dimetyl-3-((2S,4S)-2-(3-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino) propyl) chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 3-((2S,4S)-2-(3-(((R)-1-(4-flo-3-metoxypheyl)etyl) amino) propyl)chroman-4-yl)-2,6-dimetylbenzoic;

hydroclorua của axit 2-flo-5-((2R,4R)-2-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl)chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2-flo-5-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl)chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 3-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2-metyl-3-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino)metyl)chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 3-metyl-5-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino) metyl)chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 4-metyl-3-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino) metyl)chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2-etyl-5-((2R,4R)-2-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino) metyl)chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2-etyl-5-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino) metyl)chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2-isopropyl-5-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino) metyl) chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2-xyclopropyl-5-((2R,4R)-2-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino)metyl) chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2-xyclopropyl-5-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino)metyl) chroman-4-yl) benzoic;

- hydroclorua của axit 2,6-diflo-3-((2R,4R)-2-((((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino)metyl) chroman-4-yl) benzoic;
- hydroclorua của axit 4-flo-2-metyl-3-((2R,4S)-2-((((R)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino)metyl) chroman-4-yl) benzoic;
- hydroclorua của axit 4-flo-2-metyl-3-((2R,4R)-2-((((R)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino)metyl) chroman-4-yl) benzoic;
- hydroclorua của axit 2,3-dimetyl-5-((2R,4S)-2-((((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino)metyl)chroman-4-yl) benzoic;
- hydroclorua của axit 5-((2R,4S)-2-((((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino) metyl) chroman-4-yl)-2-(triflometyl) benzoic;
- hydroclorua của axit 2-metyl-5-((2R,4R)-2-((((R)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino) metyl)chroman-4-yl) benzoic;
- hydroclorua của axit 2-metyl-5-((2R,4S)-2-((((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino) metyl)chroman-4-yl) benzoic;
- hydroclorua của axit 2-flo-3-((2R,4R)-2-((((R)-1-(naphtalen-1-yl) etyl)amino) metyl)chroman-4-yl) benzoic;
- hydroclorua của axit 3-flo-5-((2R,4S)-2-((((R)-1-(naphtalen-1-yl) etyl)amino) metyl) chroman-4-yl) benzoic;
- hydroclorua của axit 4-flo-3-((2R,4R)-2-((((R)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino) metyl)chroman-4-yl) benzoic;
- hydroclorua của axit 2-metoxi-5-((2R,4S)-2-((((R)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino) metyl)chroman-4-yl) benzoic;
- hydroclorua của axit 2-metoxi-3-((2R,4S)-2-((((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino)metyl)chroman-4-yl) benzoic;
- hydroclorua của axit 2-metoxi-3-((2R,4R)-2-((((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino)metyl) chroman-4-yl) benzoic;
- hydroclorua của axit 4-metoxi-3-((2R,4R)-2-((((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino) metyl) chroman-4-yl) benzoic;
- hydroclorua của axit 2-(2-metyl-5-((2R,4S)-2-((((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino)metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetic;

hydroclorua của axit 2-(3-metyl-5-((2R,4S)-2-((((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino) metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetic;

hydroclorua của axit 2-(2-flo-5-((2R,4R)-2-((((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino)metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetic;

hydroclorua của axit 2-(2-flo-5-((2R,4S)-2-((((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino)metyl) chroman-4-yl) phenoxy) axetic;

hydroclorua của axit 2-(2-flo-3-((2R,4R)-2-((((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino)metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetic;

hydroclorua của axit 2-(3-flo-5-((2R,4R)-2-((((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino)metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetic;

hydroclorua của axit 2-(3-flo-5-((2R,4S)-2-((((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino) metyl) chroman-4-yl) phenoxy)axetic;

hydroclorua của axit 2-(4-flo-3-((2R,4R)-2-((((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino) metyl)chroman-4-yl) phenoxy)axetic;

hydroclorua của axit 2-metyl-2-(3-((2R,4S)-2-((((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino)metyl)chroman-4-yl)phenoxy)propanoic;

hydroclorua của axit 4-((2R,4R)-2-((((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino) metyl) chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 4-((2R,4S)-2-((((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino) metyl) chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2-metyl-4-((2R,4R)-2-((((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino) metyl)chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2-metyl-4-((2R,4S)-2-((((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino) metyl)chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 4-((2R,4R)-2-((((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino) metyl) chroman-4-yl)-2-(triflometyl) benzoic;

hydroclorua của axit 4-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphthalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)-2-(triflometyl) benzoic;

hydroclorua của axit 2,6-diflo-4-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphthalen-1-yl)etyl) amino)metyl) chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 3-metoxi-4-((2*R*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(naphthalen-1-yl)etyl) amino) metyl) chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 3-metoxi-4-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphthalen-1-yl)etyl) amino)metyl) chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 3-flo-4-((2*R*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(naphthalen-1-yl) etyl) amino) metyl)chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2-flo-4-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphthalen-1-yl)etyl) amino) metyl)chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2-(4-((2*R*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(naphthalen-1-yl)etyl)amino) metyl)chroman-4-yl) phenoxy)axetic;

hydroclorua của axit 2-(4-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphthalen-1-yl)etyl) amino)metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetic;

hydroclorua của axit 2-(2-flo-4-((2*R*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(naphthalen-1-yl)etyl) amino)metyl)chroman-4-yl)phenoxy)axetic;

hydroclorua của axit 2-(2-flo-4-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphthalen-1-yl)etyl) amino)metyl)chroman-4-yl)phenoxy)axetic;

hydroclorua của axit 2-(4-((2*R*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(naphthalen-1-yl)etyl)amino) metyl)chroman-4-yl) phenyl)axetic;

hydroclorua của axit 2-(4-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphthalen-1-yl)etyl) amino) metyl)chroman-4-yl) phenyl)axetic;

hydroclorua của axit 2-metyl-2-(4-((2*R*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(naphthalen-1-yl)etyl) amino)metyl)chroman-4-yl)phenyl)propanoic;

hydroclorua của axit 2-metyl-2-(4-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino)metyl)chroman-4-yl) phenyl) propanoic;

hydroclorua của axit 3-metyl-4-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino) metyl)chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2-flo-5-((2*S*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino) metyl)chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 3-((2*S*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino) metyl) chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2-metyl-5-((2*S*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino) metyl)chroman-4-yl) benzoic

hydroclorua của axit 2-metyl-5-((2*S*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino) metyl) chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2-(4-((2*S*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino) metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetic;

hydroclorua của axit 2-(4-((2*S*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl) phenoxy)axetic;

hydroclorua của axit 4-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(4-flo-3-metoxyphenyl) etyl) amino) metyl)chroman-4-yl)-2-metylbenzoic;

hydroclorua của axit 3-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(4-flo-3-metoxyphenyl) etyl) amino)metyl)chroman-4-yl)-2-metylbenzoic;

hydroclorua của axit 5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(4-flo-3-metoxyphenyl) etyl) amino) metyl)chroman-4-yl)-2-metylbenzoic;

hydroclorua của axit 3-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(4-flo-3-metoxyphenyl) etyl) amino)metyl)chroman-4-yl)-5-metylbenzoic;

hydroclorua của axit 3-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(4-flo-3-metoxyphenyl) etyl) amino)metyl)chroman-4-yl)-4-metylbenzoic;

hydroclorua của axit 5-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(4-flonaphtalen-1-yl) etyl) amino) metyl)chroman-4-yl)-2-metylbenzoic;

hydroclorua của axit 5-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(4-flonaphtalen-1-yl) etyl) amino) metyl)chroman-4-yl)-2-metylbenzoic;

hydroclorua của axit 3-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(4-flonaphtalen-1-yl) etyl) amino) metyl)chroman-4-yl)-2-metoxibenzoic;

hydroclorua của axit 3-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(4-flonaphtalen-1-yl) etyl) amino) metyl)chroman-4-yl)-2-metoxibenzoic;

hydroclorua của axit 2-flo-5-((2*S*, 4*R*)-2-(2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino) etyl) chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2-flo-5-((2*R*,4*S*)-2-(2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino) etyl)chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2-metyl-5-((2*S*,4*R*)-2-(2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino) etyl)chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2-metyl-5-((2*R*,4*S*)-2-(2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino) etyl)chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2-metoxi-3-((2*R*,4*R*)-2-(2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino) etyl)chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 5-((2*S*,4*R*)-2-(2-((((*R*)-1-(4-flonaphtalen-1-yl) etyl) amino) etyl)chroman-4-yl)-2-metylbenzoic;

hydroclorua của axit 5-((2*R*,4*S*)-2-(2-((((*R*)-1-(4-flonaphtalen-1-yl) etyl) amino) etyl)chroman-4-yl)-2-metylbenzoic;

hydroclorua của axit 5-((2*S*,4*R*)-2-(2-((((*R*)-1-(4-flo-3-metoxi phenyl) etyl) amino) etyl) chroman-4-yl)-2-metylbenzoic;

hydroclorua của axit 5-((2*R*,4*S*)-2-(2-((((*R*)-1-(4-flo-3-metoxi phenyl) etyl) amino) etyl)chroman-4-yl)-2-metylbenzoic;

hydroclorua của axit 2-flo-5-((2*S*, 4*S*)-2-(3-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino) propyl) chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2-flo-5-((2*R*, 4*R*)-2-(3-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino) propyl) chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2-metyl-5-((2*S*, 4*S*)-2-(3-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino) propyl) chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2-metyl-5-((2*R*, 4*R*)-2-(3-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino) propyl) chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 5-((2*S*, 4*S*)-2-(3-(((*R*)-1-(4-flo-3-metoxyphe-nyl) etyl) amino) propyl) chroman-4-yl)-2-metylbenzoic;

hydroclorua của axit 4-((2*S*, 4*S*)-2-(3-(((*R*)-1-(4-flonaphtalen-1-yl) etyl) amino) propyl) chroman-4-yl)-3-metylbenzoic;

hydroclorua của axit 4-((2*S*, 4*S*)-2-(3-(((*R*)-1-(4-flonaphtalen-1-yl) etyl) amino) propyl) chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 5-((2*S*, 4*S*)-2-(3-(((*R*)-1-(4-flonaphtalen-1-yl) etyl) amino) propyl) chroman-4-yl)-2-metylbenzoic;

Metyl 2-(3-((2*R*, 4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino) metyl) chroman-4-yl) benzamido) axetat;

Metyl 2-(2-metyl-5-((2*R*, 4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino) metyl) chroman-4-yl) benzamido) axetat;

hydroclorua của axit 2-(3-((2*R*, 4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino) metyl) chroman-4-yl) benzamido) axetic;

hydroclorua của axit 2-(2-metyl-5-((2*R*, 4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino) metyl) chroman-4-yl) benzamido) axetic;

hydroclorua của *N*, 2-dimetyl-5-((2*R*, 4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino) metyl) chroman-4-yl) benzamit;

hydroclorua của *N,N*,2-trimetyl-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino)metyl) chroman-4-yl)benzamid;

hydroclorua của 2-metyl-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino) metyl)chroman-4-yl)benzamid;

hydroclorua của *N*-etyl-*N*,2-dimetyl-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl) etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzamid;

hydroclorua của *N,N*-dietyl-2-metyl-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino) metyl)chroman-4-yl)benzamid;

hydroclorua của (2-metyl-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino)metyl)chroman-4-yl)phenyl)(pyrolidin-1-yl) metanon;

hydroclorua của axit 2-(2-metyl-4-(2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl)chroman-4-yl)phenoxy)axetic;

hydroclorua của axit 3-(3-(2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)phenyl)propanoic;

hydroclorua của axit 2-(3-(2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetic;

hydroclorua của axit 3-(2-flo-5-(2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino) metyl)chroman-4-yl)phenyl)propanoic;

hydroclorua của axit 3-(2-(2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)etyl) chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 3-(3-(2-(2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)etyl) chroman-4-yl)phenyl) propanoic;

hydroclorua của axit 2-(2-metyl-5-(2-(2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino)etyl)chroman-4-yl)phenoxy)axetic;

hydroclorua của axit 2-(4-(2-(2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)etyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetic;

hydroclorua của axit 3-(2-(2-(((R)-1-(4-flonaphtalen-1-yl)etyl)amino)etyl)chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 4-(2-(3-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)propyl)chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 3-(2-(3-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)propyl)chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2-metyl-4-(2-(3-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)propyl)chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 3-(2-(3-(((R)-1-(4-flonaphtalen-1-yl)etyl)amino)propyl)chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 3-(2-(((R)-1-(4-flo-3-metoxypheyl)etyl)amino)metyl)chroman-4-yl)-2,6-dimetyl benzoic;

hydroclorua của axit 2-flo-3-(2-(((R)-1-(4-flo-3-metoxypheyl)etyl)amino)metyl)chroman-4-yl)-6-metyl benzoic;

hydroclorua của axit 2,6-diflo-3-(2-(((R)-1-(4-flo-3-metoxypheyl)etyl)amino)metyl)chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2-flo-5-(2-(((R)-1-(4-flo-3-metoxypheyl)etyl)amino)metyl)chroman-4-yl) benzoic; và

hydroclorua của axit 2-(2-flo-5-(2-(((R)-1-(4-flo-3-metoxypheyl)etyl)amino)metyl)chroman-4-yl)phenoxy)axetic;

hoặc muối được dụng của chúng.

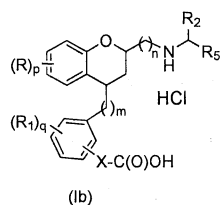
Theo khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hữu ích trong điều trị, ngăn ngừa, khống chế và/hoặc làm dịu bớt mức độ trầm trọng của bệnh, rối loạn, triệu chứng hoặc tình trạng bệnh lý có liên quan đến các chất điều biến thụ thể cảm biến canxi (CaSR).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất có công thức (I) và ít nhất một tá dược được dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hữu ích trong điều trị, ngăn ngừa, khống chế và/hoặc làm dịu bớt mức độ trầm trọng của bệnh rối loạn, triệu chứng hoặc tình trạng bệnh lý có liên quan đến các chất điều biến thụ thể cảm biến canxi (CaSR) ở đối tượng cần điều trị bằng cách cho đối tượng dùng một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này với lượng hữu hiệu để trị liệu để gây ra sự điều biến của thụ thể này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của chúng cùng với tá dược được dụng.

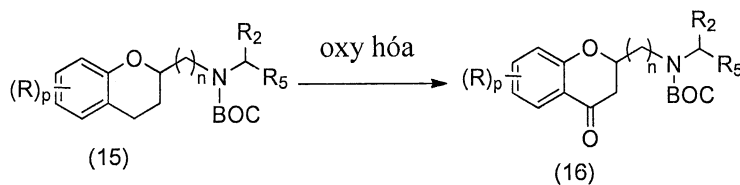
Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (Ib):



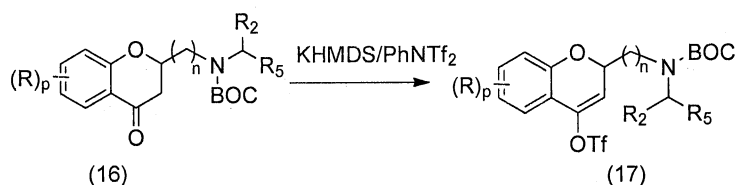
trong đó: X, R, R₁, R₂, R₅ 'm', 'n', 'p' và 'q' là như được nêu trong bản mô tả này trên đây,

quy trình này bao gồm bước:

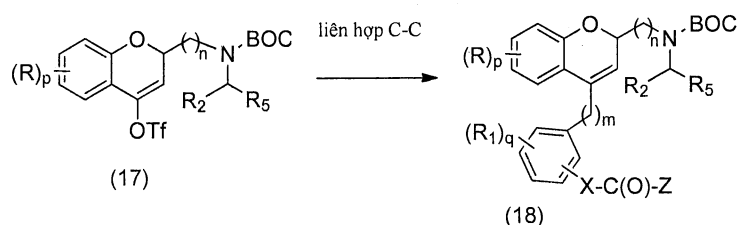
a) oxy hoá hợp chất có công thức (15) bằng cách sử dụng chất oxy hóa thích hợp để thu được hợp chất có công thức (16) trong (các) dung môi thích hợp;



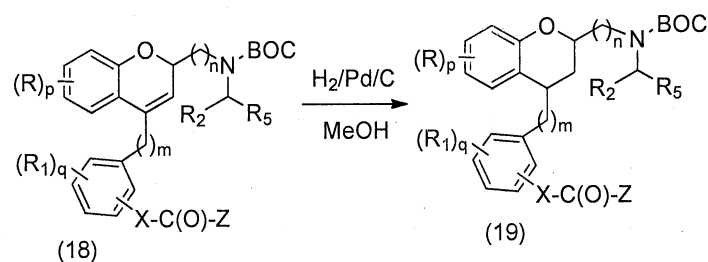
b) chuyển hoá hợp chất có công thức (16) thành hợp chất có công thức (17) sử dụng PhNTf₂ (*N*-phenylbis(triflometansulfonimide) trong sự có mặt của KHMDS (kali hexametyldisilazit);



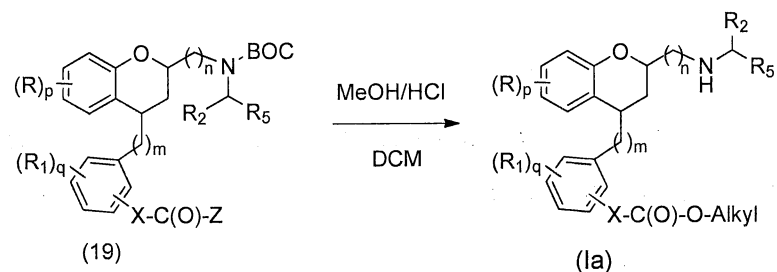
c) liên hợp hợp chất có công thức (17) với axit aryl boronic hoặc este aryl boronic thích hợp bởi phản ứng liên hợp Suzuki để thu được hợp chất có công thức (18) trong đó Z là $-OR_6$ và R_6 là alkyl hoặc benzyl;



d) khi Z là O-alkyl, thì khử hợp chất có công thức (18) bằng hydro trên Paladi-Cacbon để thu được hợp chất este có công thức (19) trong đó Z là – O-alkyl;

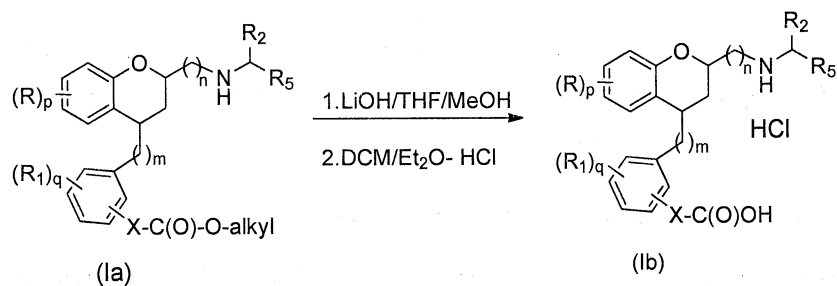


e) chuyển hoá hợp chất có công thức (19) thu được ở bước d) thành hợp chất có công thức (Ia);

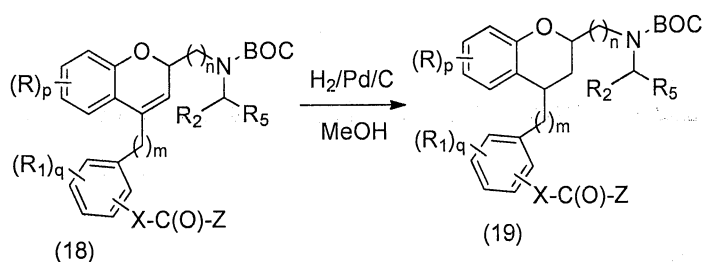


f) thủy phân nhóm este trong hợp chất có công thức (Ia) thành hợp chất axit tương ứng sử dụng bazơ thích hợp và trong các dung môi thích hợp;

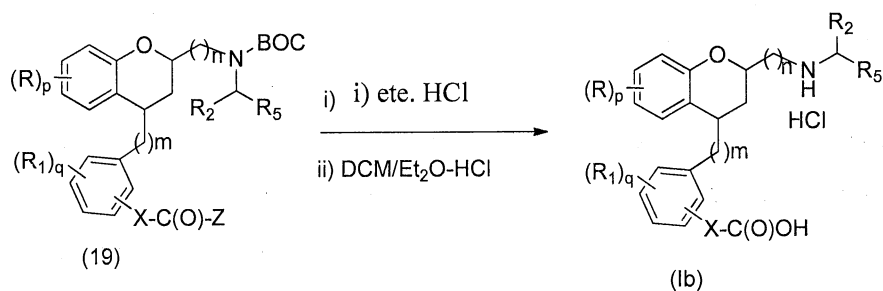
g) chuyển hoá hợp chất thu được ở bước f) thành muối hydroclorua của nó có Công thức (Ib);



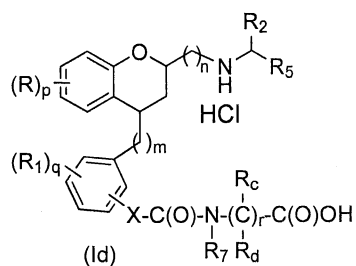
h) khi Z là O-benzyl trong hợp chất có công thức (18), thì khử hợp chất có công thức (18) bằng hydro trên Paladi-Cacbon để thu được hợp chất axit có công thức (19) trong đó Z là OH;



i) chuyển hoá hợp chất có công thức (19) thu được ở bước h) thành hợp chất có công thức (Ib);

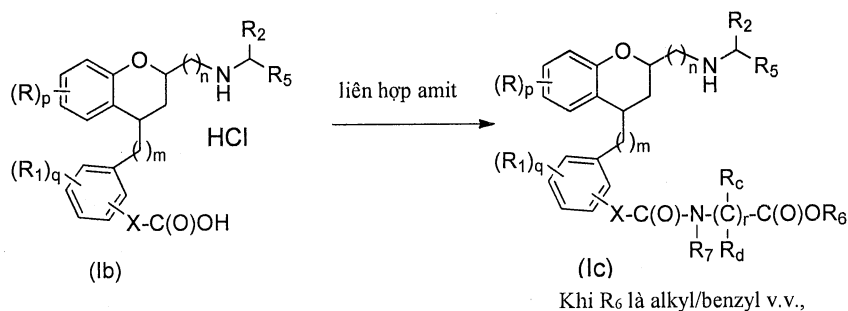


Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (Id):

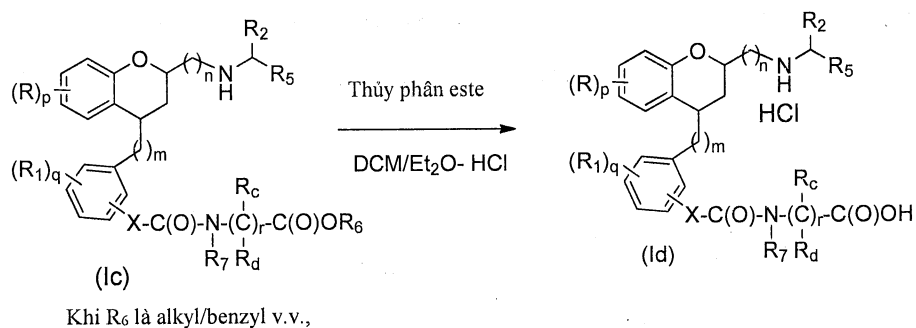


trong đó X, R, R₁, R₂, R₅, R₇, R_c, R_d 'm', 'n', 'p', 'q' và 'r' là như được nêu trong điểm 1 yêu cầu bảo hộ, quy trình này bao gồm bước:

a) liên hợp hợp chất axit có công thức (Ib) với amin thích hợp sử dụng chất phản ứng liên hợp amit thích hợp để thu được hợp chất có công thức (Ic)



b) thủy phân nhóm amido este, nếu hợp chất có công thức (Ic) là este, thành hợp chất axit tương ứng có công thức (Id) sử dụng chất phản ứng và dung môi thích hợp.



Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa và các chữ viết tắt:

Trừ khi có quy định khác, các thuật ngữ sau được sử dụng trong bản mô tả và yêu cầu bảo hộ có các nghĩa được đưa ra dưới đây.

Nhằm mục đích hiểu bản mô tả và các điểm yêu cầu bảo hộ, các định nghĩa sau sẽ được áp dụng và bất cứ khi nào thích hợp, các thuật ngữ được sử dụng theo nghĩa số ít cũng sẽ bao gồm số nhiều và ngược lại.

Thuật ngữ "halogen" hoặc "halo" nghĩa là flo, clo, brom, hoặc iot.

Thuật ngữ "alkyl" chỉ gốc hydrocacbon có nguồn gốc từ alkan chỉ bao gồm nguyên tử cacbon và hydro trong mạch chính, không chứa liên kết chưa no, có từ một đến sáu nguyên tử cacbon, và được gắn với phần còn lại của phân tử bởi liên kết đơn, *ví dụ*, metyl, etyl, n-propyl, 1-metyletyl (isopropyl), n-butyl, n-pentyl, 1,1- dimetyletyl (t-butyl) và các nhóm tương tự. Trừ khi có quy định khác, tất cả các nhóm alkyl được mô tả hoặc được yêu cầu bảo hộ trong bản mô tả này có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế.

Thuật ngữ "alkenyl" chỉ gốc hydrocacbon chứa từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon và bao gồm ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Ví dụ không giới hạn về nhóm alkenyl bao gồm etenyl, 1-propenyl, 2-propenyl (alyl), *iso*-propenyl, 2-metyl-1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl và các nhóm tương tự. Trừ khi có quy định khác, tất cả các nhóm alkenyl được mô tả hoặc được yêu cầu bảo hộ trong bản mô tả này có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế.

Thuật ngữ "alkynyl" chỉ gốc hydrocacbon chứa 2 đến 10 nguyên tử cacbon và bao gồm ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon. Ví dụ không giới hạn về nhóm alkynyl bao gồm etynyl, propynyl, butynyl và các nhóm tương tự. Trừ khi có quy định khác, tất cả các nhóm alkynyl được mô tả hoặc được yêu cầu bảo hộ trong bản mô tả này có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế.

Thuật ngữ "alkoxy" chỉ nhóm alkyl được gắn vào thông qua liên kết oxy. Ví dụ không giới hạn về nhóm này là metoxy, etoxy và propoxy và các

nhóm tương tự. Trừ khi có quy định khác, tất cả các nhóm alkoxy được mô tả hoặc được yêu cầu bảo hộ trong bản mô tả này có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế.

Thuật ngữ "haloalkyl" chỉ nhóm alkyl như được xác định ở trên mà được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen như được xác định ở trên. Tốt hơn nếu, haloalkyl có thể là monohaloalkyl, dihaloalkyl hoặc polyhaloalkyl kể cả perhaloalkyl. Monohaloalkyl có thể có một nguyên tử iot, brom, clo hoặc flo. Nhóm dihaloalkyl và polyhaloalkyl có thể được thế bằng hai hoặc nhiều nguyên tử halogen giống nhau hoặc hỗn hợp của các nguyên tử halogen khác nhau. Tốt hơn nếu, polyhaloalkyl được thế bằng lên đến 12 nguyên tử halogen. Ví dụ không giới hạn về haloalkyl bao gồm flometyl, diflometyl, triflometyl, clometyl, diclometyl, triclometyl, pentaflोटyl, heptaflopropyl, difloclo-metyl, dicloflometyl, difloetyl, diflopropyl, dicloetyl, diclopropyl và các nhóm tương tự. Perhaloalkyl chỉ alkyl có tất cả các nguyên tử hydro được thay thế bằng nguyên tử halogen. Trừ khi có quy định khác, tất cả các nhóm haloalkyl được mô tả hoặc được yêu cầu bảo hộ trong bản mô tả này có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế.

Thuật ngữ "haloalkoxy" chỉ nhóm haloalkyl, như được xác định trên đây, được gắn thông qua liên kết oxy. Tốt hơn nếu, haloalkoxy có thể là monohaloalkoxy, dihaloalkoxy hoặc polyhaloalkoxy kể cả perhaloalkoxy. Ví dụ không giới hạn về haloalkoxy bao gồm flometoxy, diflometoxy, triflometoxy, clometoxy, diclometoxy, triclometoxy, pentaflोटoxy, heptaflopropoxy, difloclo-metoxyl, dicloflometoxy, difloetoxyl, diflopropoxy, dicloetoxyl, diclopropoxy, dicloisopropoxy và các nhóm tương tự. Trừ khi có quy định khác, tất cả các nhóm haloalkoxy được mô tả hoặc được yêu cầu bảo hộ trong bản mô tả này có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế.

Thuật ngữ "xycloalkyl" chỉ hệ vòng không thơm đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 nguyên tử cacbon, như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và các nhóm tương tự. Ví dụ về nhóm xycloalkyl đa vòng bao gồm,

nhưng không giới hạn ở, nhóm perhydronaphthyl, adamantyl và norbornyl, nhóm vòng được liên kết cầu nối hoặc nhóm hai vòng xoắn, ví dụ, spiro(4,4)non-2-yl và các nhóm tương tự. Trừ khi có quy định khác, tất cả các nhóm xycloalkyl được mô tả hoặc được yêu cầu bảo hộ trong bản mô tả này có thể được thể hoặc không được thể.

Thuật ngữ "xycloalkylen" chỉ gốc hydrocacbon vòng no có hoá trị hai chỉ bao gồm nguyên tử cacbon và hydro trong mạch chính. Cụ thể, "C₃-C₇ xycloalkylen" nghĩa là gốc hydrocacbon vòng no có hoá trị hai có từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon, ví dụ, xyclopropylen, xyclobutylen, xyclopentylen, xyclohexylen và các nhóm tương tự. Trừ khi có quy định khác, tất cả các nhóm xycloalkylen được mô tả hoặc được yêu cầu bảo hộ trong bản mô tả này có thể được thể hoặc không được thể.

Thuật ngữ "xycloalkenyl" chỉ hệ vòng không thơm đơn vòng hoặc đa vòng có từ 3 đến 12 nguyên tử cacbon và bao gồm ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon, như xyclopentenyl, xyclohexenyl, xycloheptenyl và các nhóm tương tự. Trừ khi có quy định khác, tất cả các nhóm xycloalkenyl được mô tả hoặc được yêu cầu bảo hộ trong bản mô tả này có thể được thể hoặc không được thể.

Thuật ngữ "xycloalkylalkyl" chỉ nhóm xycloalkyl như được xác định ở trên, được liên kết trực tiếp với nhóm alkyl như được xác định ở trên, ví dụ, xyclopropylmetyl, xyclobutylmetyl, xyclopentylmetyl, xyclohexylmetyl, xyclohexyletyl, v.v.. Trừ khi có quy định khác, tất cả các nhóm xycloalkylalkyl được mô tả hoặc được yêu cầu bảo hộ trong bản mô tả này có thể được thể hoặc không được thể.

Thuật ngữ "aryl" chỉ gốc thơm có từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon, bao gồm hệ vòng thơm vòng đơn, vòng đôi và ba vòng, như phenyl, naphtyl, tetrahydronaphtyl, indanyl, và biphenyl và các nhóm tương tự. Trừ khi có quy định khác, tất cả các nhóm aryl được mô tả hoặc được yêu cầu bảo hộ trong bản mô tả này có thể được thể hoặc không được thể.

Thuật ngữ "arylalkyl" chỉ nhóm aryl như được xác định ở trên được liên kết trực tiếp với nhóm alkyl như được xác định ở trên, ví dụ, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ và $-\text{C}_2\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$. Trừ khi có quy định khác, tất cả các nhóm arylalkyl được mô tả hoặc được yêu cầu bảo hộ trong bản mô tả này có thể được thế hoặc không được thế.

"Vòng dạng vòng cacbon" hoặc "vòng cacbon" trong bản mô tả này chỉ vòng đa vòng có từ 3 đến 10 cạnh no hoặc chưa no, dạng vòng đơn, vòng đôi được ngưng tụ, vòng xoắn hoặc được liên kết cầu nối chứa các nguyên tử cacbon, mà có thể tùy ý được thế, ví dụ, vòng dạng vòng cacbon bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xyclopropylen, xyclohexanon, aryl, naphtyl, adamantyl v.v.. Trừ khi có quy định khác, tất cả các nhóm hoặc vòng dạng vòng cacbon được mô tả hoặc được yêu cầu bảo hộ trong bản mô tả này có thể là thơm hoặc không thơm.

"Vòng dạng vòng có 3-12 cạnh" trong bản mô tả này chỉ hệ vòng heteroaryl hoặc dị vòng dạng vòng đơn, vòng đôi, đa vòng.

Thuật ngữ "vòng dị vòng" hoặc "vòng heteroxyclyl" hoặc "heteroxyclyl", trừ khi có quy định khác, chỉ vòng được thế hoặc không được thế không thơm có từ 3 đến 15 cạnh chứa các nguyên tử cacbon và một hoặc nhiều nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O hoặc S. Vòng dị vòng có thể là hệ vòng đơn vòng, vòng đôi hoặc ba vòng, mà có thể bao gồm hệ vòng được ngưng tụ, liên kết cầu nối hoặc xoắn và các nguyên tử nitơ, cacbon, oxy hoặc lưu huỳnh trong vòng dị vòng có thể tùy ý được oxy hóa thành các trạng thái oxy hóa khác nhau. Ngoài ra, nguyên tử nitơ có thể tùy ý được thế bốn lần, vòng dị vòng hoặc heteroxyclyl có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều liên kết olefin, và một hoặc hai nguyên tử cacbon trong vòng dị vòng hoặc heteroxyclyl có thể được ngắt quãng bởi $-\text{CF}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $\text{S}(\text{O})_2$, $-\text{C}(=\text{N-alkyl})-$, hoặc $-\text{C}(=\text{N-xycloalkyl})-$, v.v.. Ngoài ra, vòng dị vòng cũng có thể được ngưng tụ với vòng thơm. Ví dụ không giới hạn về vòng dị vòng bao gồm azetidiny, benzopyrany, chromany, decahydroisoquinoly, indany, indoliny, isoindoliny, isochromany, isothiazolidiny, isoxazolidiny, morpholiny,

oxazolinyl, oxazolidinyl, 2-oxopiperazinyl, 2-oxopiperidinyl, 2-oxopyrolidinyl, 2-oxoazepinyl, octahydroindolyl, octahydroisoindolyl, perhydroazepinyl, piperazinyl, 4-piperidonyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, quinuclidinyl, tetrahydroisquinolyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyranyl, thiazolinyl, thiazolidinyl, thiamorpholinyl, thiamorpholinyl sulfoxit, thiamorpholinyl sulfon indolin, benzodioxol, tetrahydroquinolin, tetrahydrobenzopyran và các vòng tương tự. Vòng dị vòng có thể được gắn bởi nguyên tử bất kỳ của vòng dị vòng mà tạo ra cấu trúc ổn định. Trừ khi có quy định khác, tất cả các nhóm heterocyclyl được mô tả hoặc được yêu cầu bảo hộ trong bản mô tả này có thể được thế hoặc không được thế; các phần tử thế có thể là trên nguyên tử vòng giống hoặc khác nhau.

Thuật ngữ "heteroaryl" Trừ khi có quy định khác, chỉ vòng dị vòng thơm được thế hoặc không được thế có từ 5 đến 14 cạnh với một hoặc nhiều nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O hoặc S. Heteroaryl có thể là hệ vòng đơn vòng, vòng đôi hoặc ba vòng. Vòng heteroaryl có thể được gắn bởi nguyên tử bất kỳ của vòng heteroaryl mà tạo ra cấu trúc ổn định. Ví dụ không giới hạn về vòng heteroaryl bao gồm oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, furyl, indolyl, isoindolyl, pyrrolyl, triazolyl, triazinyl, tetrazolyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, benzofuranyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, benzothienyl, carbazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinazolinyl, xinolinyl, naphthyridinyl, pteridinyl, purinyl, quinoxalinyl, quinolyl, isoquinolyl, thiadiazolyl, indolizinyl, acridinyl, phenazinyl, phtalazinyl và các vòng tương tự. Trừ khi có quy định khác, tất cả các nhóm heteroaryl được mô tả hoặc được yêu cầu bảo hộ trong bản mô tả này có thể được thế hoặc không được thế.

Thuật ngữ "heterocyclylalkyl" chỉ gốc vòng dị vòng được liên kết trực tiếp với nhóm alkyl. Gốc heterocyclylalkyl có thể được gắn với cấu trúc chính ở nguyên tử cacbon bất kỳ trong nhóm alkyl mà tạo ra cấu trúc ổn định. Trừ khi có quy định khác, tất cả các nhóm heterocyclylalkyl được mô tả hoặc được yêu cầu bảo hộ trong bản mô tả này có thể được thế hoặc không được thế.

Thuật ngữ "heteroarylalkyl" chỉ gốc vòng heteroaryl được liên kết trực tiếp với nhóm alkyl. Gốc heteroarylalkyl có thể được gắn với cấu trúc chính ở nguyên tử cacbon bất kỳ trong nhóm alkyl mà tạo ra cấu trúc ổn định. Trừ khi có quy định khác, tất cả các nhóm heteroarylalkyl được mô tả hoặc được yêu cầu bảo hộ trong bản mô tả này có thể được thế hoặc không được thế.

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ "được thế" trong bản mô tả này chỉ nhóm hoặc gốc có một hoặc nhiều phần tử thế được gắn vào khung cấu trúc của nhóm hoặc gốc này. Các phần tử thế như vậy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hydroxy, halogen, carboxyl, xiano, nitro, oxo (=O), thio (=S), alkyl, haloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, arylalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, xycloalkenyl, heteroaryl, vòng dị vòng, heteroxyclylalkyl, heteroarylalkyl, -C(O)OR^x, -C(O)R^x, -C(S)R^x, -C(O)NR^xR^y, -NR^xC(O)NR^yR^z, -N(R^x)S(O)R^y, -N(R^x)S(O)₂R^y, -NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -NR^xC(S)R^y, -NR^xC(S)NR^yR^z, -S(O)₂NR^xR^y, -OR^x, -OC(O)R^x, -OC(O)NR^xR^y, -R^xC(O)OR^y, -R^xC(O)NR^yR^z, -R^xC(O)R^y, -SR^x, và -S(O)₂R^x; trong đó mỗi lần xuất hiện của R^x, R^y và R^z độc lập được chọn từ hydro, halogen, alkyl, haloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, arylalkyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroaryl, vòng dị vòng, heteroxyclylalkyl và heteroarylalkyl. Nhóm "được thế" nêu trên không thể được thế tiếp. Ví dụ, khi phần tử thế trên "alkyl được thế" là "aryl" hoặc "alkenyl", aryl hoặc alkenyl không thể là aryl được thế hoặc alkenyl được thế, một cách tương ứng.

Hợp chất theo sáng chế có thể có một hoặc nhiều tâm không đối xứng. Hóa học lập thể tuyệt đối ở mỗi tâm không đối xứng có thể là 'R' hoặc 'S'. Hợp chất theo sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân không đối quang và chất đồng phân đối ảnh và hỗn hợp của chúng. Trừ khi có quy định khác đi, viện dẫn đến một chất đồng phân lập thể áp dụng đối với bất kỳ trong số các chất đồng phân lập thể có thể có. Bất cứ khi nào hợp phần chất đồng phân lập thể không được nêu rõ, cần phải hiểu rằng tất cả các chất đồng phân lập thể có thể có đều được bao gồm.

Thuật ngữ "chất đồng phân lập thể" chỉ hợp chất được tạo nên từ các nguyên tử giống nhau được liên kết bởi các liên kết giống nhau nhưng có cấu

trúc ba chiều khác nhau mà không thể thay thế lẫn nhau. Cấu trúc ba chiều được gọi là cấu hình. Trong bản mô tả này, thuật ngữ "chất đồng phân đối ảnh" chỉ hai chất đồng phân lập thể mà phân tử của chúng là các ảnh gương không thể đặt lên trên của nhau. Thuật ngữ "tâm không đối xứng" chỉ nguyên tử cacbon mà bốn nhóm khác nhau được gắn vào. Trong bản mô tả này, thuật ngữ "chất đồng phân không đối quang" chỉ chất đồng phân lập thể mà không phải là chất đồng phân đối ảnh. Thuật ngữ "chất triệt quang" hoặc "hỗn hợp triệt quang" chỉ hỗn hợp của các phần bằng nhau của các chất đồng phân đối ảnh.

"Chất hồ biến" chỉ hợp chất được cho qua chuyển dịch proton nhanh chóng từ một nguyên tử của hợp chất đến nguyên tử khác của hợp chất. Một số hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể có mặt dưới dạng chất hồ biến với các điểm gắn khác nhau của hydro. Các chất hồ biến riêng rẽ cũng như hỗn hợp của chúng được bao gồm trong hợp chất có công thức (I).

Thuật ngữ "điều trị" hoặc "việc điều trị" tình trạng, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý bao gồm: (a) ngăn ngừa hoặc làm trễ sự xuất hiện của các triệu chứng lâm sàng của tình trạng, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý phát triển ở đối tượng mà có thể bị làm đau đớn bởi hoặc có tổ bảm bị tình trạng, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý này nhưng chưa trải qua hoặc chưa thể hiện các triệu chứng lâm sàng hoặc cận lâm sàng của tình trạng, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý này; (b) ức chế tình trạng, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý, tức là, làm ngừng hoặc làm giảm sự phát triển của bệnh hoặc ít nhất một triệu chứng lâm sàng hoặc cận lâm sàng của chúng; c) làm giảm bớt mức độ trầm trọng của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý hoặc ít nhất một trong số các triệu chứng lâm sàng hoặc cận lâm sàng của nó hoặc (d) làm giảm nhẹ bệnh, tức là gây ra sự thoái biến của tình trạng, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý hoặc ít nhất một trong số các triệu chứng lâm sàng hoặc cận lâm sàng của nó.

Thuật ngữ "điều biến" hoặc "sự điều biến" hoặc "quá trình điều biến" hoặc "chất điều biến" chỉ sự tăng lượng, chất lượng, hoặc hiệu quả của hoạt tính hoặc chức năng cụ thể của thụ thể. Bằng cách minh họa và không nhằm giới hạn, nó bao gồm chất chủ vận, chất chủ vận một phần, các chất điều biến

dị cấu của thụ thể cảm biến canxi (CaSR) theo sáng chế. Quá trình điều biến như vậy có thể là ngẫu nhiên vào mỗi lần xuất hiện của sự kiện cụ thể, như sự hoạt hóa con đường chuyển nạp tín hiệu.

Thuật ngữ "các chất điều biến dị cấu của thụ thể cảm biến canxi", chỉ khả năng của hợp chất liên kết với thụ thể cảm biến canxi và gây ra sự thay đổi hình dạng mà làm giảm ngưỡng đối với sự hoạt hóa thụ thể cảm biến canxi bởi phối tử nội sinh Ca^{2+} phụ thuộc vào nồng độ của hợp chất được tiếp xúc với thụ thể cảm biến canxi.

Thuật ngữ "đối tượng" bao gồm động vật có vú (đặc biệt là người) và các động vật khác, như động vật trong nhà (ví dụ, các vật nuôi trong gia đình bao gồm mèo và chó) và động vật không phải động vật nuôi trong nhà (như các loài thú hoang dã).

"Lượng hữu hiệu để trị liệu" nghĩa là lượng của hợp chất mà, khi được dùng cho đối tượng để điều trị bệnh, rối loạn, hội chứng hoặc tình trạng bệnh lý, đủ để gây ra hiệu quả ở đối tượng là mục đích của việc sử dụng. "Lượng hữu hiệu để trị liệu" sẽ thay đổi phụ thuộc vào hợp chất, bệnh và mức độ nghiêm trọng của bệnh và độ tuổi, cân nặng, tình trạng thể chất và đáp ứng của đối tượng cần được điều trị.

Muối được dùng:

Hợp chất theo sáng chế có thể tạo thành muối với axit hoặc bazơ. Hợp chất theo sáng chế có thể có tính bazơ hoặc axit đủ để tạo thành muối axit hoặc bazơ không độc ổn định, việc sử dụng hợp chất dưới dạng muối được dùng có thể là thích hợp. Ví dụ không giới hạn về muối được dùng là muối cộng axit vô cơ, hữu cơ được tạo thành bởi sự bổ sung axit, kể cả muối hydroclorua. Ví dụ không giới hạn về muối được dùng là muối cộng bazơ vô cơ, hữu cơ được tạo thành bởi sự bổ sung bazơ. Hợp chất theo sáng chế cũng có thể tạo thành muối với axit amin. Muối được dùng có thể thu được bằng cách sử dụng các phương pháp chuẩn đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, bằng cách cho hợp chất có đủ tính bazơ như amin phản ứng với axit thích hợp thu được anion chấp nhận được về mặt sinh lý.

Đối với toàn bộ các hợp chất được mô tả bởi Công thức (I), sáng chế mở rộng đến các dạng đồng phân lập thể này và hỗn hợp của chúng. Trong chừng mực mà tình trạng kỹ thuật mô tả sự tổng hợp hoặc tách các chất đồng phân lập thể cụ thể, các dạng đồng phân lập thể khác nhau theo sáng chế có thể được phân tách khỏi nhau bởi phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, hoặc chất đồng phân đã nêu có thể thu được bằng cách tổng hợp lập thể đặc thù hoặc không đối xứng hoặc HPLC không đối xứng (sắc ký lỏng cao áp). Các dạng hỗn biến và hỗn hợp của các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này cũng được bao gồm.

Việc sàng lọc hợp chất theo sáng chế về hoạt tính điều biến thụ thể cảm biến canxi (CaSR) có thể đạt được bằng cách sử dụng các protocol in vitro và in vivo khác nhau được đề cập trong bản mô tả này dưới đây hoặc các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Dược phẩm

Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có Công thức (I) được mô tả trong bản mô tả này. Cụ thể, dược phẩm chứa lượng hữu hiệu để trị liệu của ít nhất một hợp chất có công thức (I) được mô tả trong bản mô tả này và ít nhất một tá dược được dụng (như chất mang hoặc chất pha loãng). Tốt hơn nữa, dược phẩm được dự tính bao gồm (các) hợp chất được mô tả trong bản mô tả này với lượng đủ để điều biến các bệnh do thụ thể cảm biến canxi (CaSR) gây ra được mô tả trong bản mô tả này khi được dùng cho đối tượng.

Các đối tượng được dự tính bao gồm, ví dụ, tế bào sống và động vật có vú, kể cả động vật có vú là người. Hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với tá dược được dụng (như chất mang hoặc chất pha loãng) hoặc được pha loãng bởi chất mang, hoặc được chứa trong chất mang mà có thể ở dạng viên nang, gói nhỏ, giấy hoặc đồ chứa khác. Tá dược được dụng bao gồm chất dùng trong dược phẩm mà bản thân nó không kích thích sự sản xuất kháng thể có hại cho cá thể nhận chế phẩm, và có thể được sử dụng mà không có độc tính quá mức.

Ví dụ về chất mang hoặc tá dược thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nước, dung dịch muối, rượu, polyetylen glycol, dầu thầu dầu được polyhydroxyetoxylat hóa, dầu lạc, dầu ô liu, gelatin, lactoza, thạch cao, sucroza, dextrin, magie cacbonat, đường, xyclodextrin, amyloza, magie stearat, bột talc, gelatin, aga, pectin, acaxia, axit stearic hoặc ete alkyl bậc thấp của xenluloza, axit salixylic, axit béo, amin của axit béo, monoglyxerit và diglyxerit của axit béo, este của axit béo pentaerythritol, polyoxyetylen, hydroxymetylxenluloza và polyvinylpyrrolidon.

Dược phẩm cũng có thể bao gồm một hoặc nhiều chất phụ gia được dụng, chất thấm ướt, chất nhũ hóa, chất tạo huyền phù, chất bảo quản, muối để tác động đến áp suất thẩm thấu, chất đệm, chất làm ngọt, chất tạo hương, chất tạo màu, hoặc hỗn hợp bất kỳ của các chất này. Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế để tạo ra sự giải phóng nhanh, kéo dài, hoặc chậm của thành phần hoạt tính sau khi dùng cho đối tượng bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể được bào chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, hoạt chất có thể được trộn với chất mang, hoặc được pha loãng bởi chất mang, hoặc được chứa trong chất mang, mà có thể ở dạng ống thuốc tiêm, viên nang, gói nhỏ, giấy, hoặc đồ chứa khác. Khi chất mang dùng làm chất pha loãng, nó có thể là nguyên liệu rắn, bán rắn, hoặc lỏng mà đóng vai trò làm chất dẫn thuốc, tá dược, hoặc môi trường đối với hoạt chất. Hoạt chất có thể được hấp phụ trên đồ chứa rắn dạng hạt, ví dụ, trong gói nhỏ.

Dược phẩm có thể ở dạng thông thường, ví dụ, viên nang, viên nén, viên nang nhỏ, viên nén phân rã qua đường miệng, sol khí, dung dịch, hỗn dịch hoặc sản phẩm dùng khu trú.

Đường dùng có thể là đường dùng bất kỳ mà vận chuyển một cách hiệu quả hoạt chất theo sáng chế đến vị trí tác dụng thích hợp hoặc mong muốn. Các đường dùng thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, đường miệng, mũi, phổi, miệng má, dưới da, trong da, qua da, ngoài đường tiêu hóa, trực tràng,

depot, dưới da, trong tĩnh mạch, trong niệu đạo, trong cơ, trong mũi, mắt (như với dung dịch nhỏ mắt) hoặc khu trú (như với thuốc mỡ khu trú).

Chế phẩm rắn dùng qua đường miệng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, viên nén, viên nang nhỏ, viên nang (gelatin mềm hoặc cứng), viên nén phân rã qua đường miệng, viên bao đường (chứa thành phần hoạt tính ở dạng bột hoặc viên tròn), viên ngậm dẹp và viên thuốc hình thoi. Viên nén, viên bao đường, hoặc viên nang có bột talc và/hoặc chất mang hoặc chất kết dính hydrat cacbon hoặc các chất tương tự là đặc biệt thích hợp để dùng qua đường miệng. Chế phẩm lỏng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, sirô, nhũ tương, hỗn dịch, dung dịch, gelatin mềm và các chất lỏng vô trùng dùng để tiêm, như hỗn dịch hoặc dung dịch lỏng chứa nước hoặc không chứa nước. Để dùng ngoài đường tiêu hóa, đặc biệt thích hợp là dung dịch hoặc hỗn dịch tiêm được, tốt hơn nếu là dung dịch nước với hoạt chất hòa tan trong dầu thầu dầu được polyhydroxylat hóa.

Dược phẩm tốt hơn nếu ở dạng liều lượng đơn vị. Ở dạng này, chế phẩm được chia nhỏ thành các liều đơn vị chứa lượng thích hợp của thành phần hoạt tính. Dạng liều lượng đơn vị có thể là chế phẩm được đóng gói, gói chứa lượng riêng biệt của chế phẩm, như viên nén được bao, viên nang, và bột trong lọ nhỏ hoặc ống thuốc tiêm. Ngoài ra, dạng liều lượng đơn vị bản thân nó có thể là viên nang, viên nén, viên nang nhỏ, viên con nhộng, hoặc viên thuốc hình thoi, hoặc dạng liều lượng đơn vị có thể là số lượng thích hợp của bất kỳ trong số các dạng liều lượng đơn vị này ở dạng được đóng gói.

Để sử dụng cho đối tượng bệnh nhân, tổng liều lượng hằng ngày của hợp chất theo sáng chế tất nhiên phụ thuộc vào cách thức sử dụng. Ví dụ, việc sử dụng qua đường miệng có thể đòi hỏi tổng liều lượng hằng ngày cao hơn so với trong tĩnh mạch (trực tiếp vào máu). Lượng thành phần hoạt tính trong chế phẩm liều đơn vị có thể được thay đổi hoặc được điều chỉnh nằm trong khoảng từ 0,1 mg đến 10000 mg theo công hiệu của thành phần hoạt tính hoặc cách thức sử dụng.

Liều thích hợp của hợp chất để sử dụng trong điều trị bệnh và rối loạn được mô tả trong bản mô tả này có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực có liên quan. Liều trị liệu nhìn chung được xác định thông qua nghiên cứu khoảng liều lượng ở đối tượng dựa trên bằng chứng sơ bộ thu được từ các nghiên cứu ở động vật. Liều lượng phải đủ để tạo ra lợi ích trị liệu mong muốn mà không gây ra tác dụng phụ không mong muốn đối với bệnh nhân. Ví dụ, liều lượng hằng ngày của chất điều biến CaSR có thể nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến khoảng 30,0 mg/kg. Cách thức sử dụng, dạng liều lượng, tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang thích hợp cũng có thể được sử dụng và được điều chỉnh bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Tất cả các thay đổi và cải biến đều được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Các phương pháp điều trị

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất và dược phẩm chứa chúng hữu ích trong điều trị, không chế và/hoặc làm dịu bớt mức độ trầm trọng của bệnh, rối loạn, triệu chứng hoặc tình trạng bệnh lý được điều biến bởi thụ thể cảm biến canxi (CaSR). Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh, rối loạn, triệu chứng hoặc tình trạng bệnh lý được điều biến bởi CaSR ở đối tượng cần điều trị bằng cách cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để trị liệu của hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, các phương pháp được mô tả cũng hữu ích để chẩn đoán các tình trạng bệnh lý mà có thể được điều trị bằng cách điều biến CaSR để xác định xem bệnh nhân sẽ đáp ứng với chất trị liệu hay không.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp để điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý thông qua điều biến CaSR. Trong phương pháp này, đối tượng cần điều trị được dùng lượng hữu hiệu để trị liệu của hợp chất có công thức (I) được mô tả trong bản mô tả này.

Hợp chất và dược phẩm theo sáng chế là hữu ích cho đối tượng cần điều trị có bệnh, rối loạn, hội chứng hoặc tình trạng bệnh lý được đặc trưng bởi một

hoặc nhiều các đặc điểm sau: (a) tính nội cân bằng ion canxi không bình thường, (b) mức không bình thường của chất truyền tin mà sự sản xuất hoặc tiết nó bị ảnh hưởng bởi hoạt tính thụ thể cảm biến canxi (CaSR) hoặc (c) mức không bình thường của hoạt tính của chất truyền tin mà chức năng của nó bị ảnh hưởng bởi hoạt tính thụ thể cảm biến canxi. Theo một khía cạnh, bệnh nhân có bệnh, rối loạn, hội chứng hoặc tình trạng bệnh lý được đặc trưng bởi mức không bình thường của một hoặc nhiều thành phần được điều hòa bởi thụ thể cảm biến canxi và hợp chất là có hoạt tính trên CaSR của tế bào bao gồm tế bào tuyến cận giáp, tế bào xương (tế bào tiền hủy xương, tế bào hủy xương, tế bào tiền tạo xương, tế bào tạo xương), tế bào thận gần cầu thận, tế bào màng nang cuộn mao mạch thận, tế bào thận gần cầu thận, tế bào thận ống cận tâm, tế bào thận ống xa tâm, tế bào phiên ngọn dày của vòng Henle và/hoặc ống góp, tế bào cận nang trong tuyến giáp (tế bào C), tế bào ruột, tiểu cầu, tế bào cơ trơn mạch, tế bào dải dạ dày-ruột, tế bào tuyến yên hoặc tế bào vùng dưới đồi. Chất truyền tin của thụ thể cảm biến canxi là Canxi.

Hợp chất có công thức (I), là các chất điều biến CaSR, có khả năng hữu ích trong điều trị, khống chế và/hoặc làm dịu bớt mức độ nghiêm trọng, bệnh tình/tỷ lệ tử vong hoặc biến chứng của bệnh, rối loạn, triệu chứng hoặc tình trạng bệnh lý bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chứng tăng năng tuyến cận giáp nguyên phát, chứng tăng năng tuyến cận giáp thứ phát, chứng tăng năng tuyến cận giáp cấp ba, suy thận mãn tính (có hoặc không có sự thâm tách), bệnh thận mãn tính (có hoặc không có sự thâm tách), u tuyến tuyến cận giáp, chứng tăng sản tuyến cận giáp, caxinom tuyến cận giáp, canxi hóa mạch & van, tính nội cân bằng canxi không bình thường như tăng canxi huyết, tính nội cân bằng phospho không bình thường như chứng giảm photphat huyết, các bệnh liên quan đến xương hoặc các biến chứng xuất hiện do chứng tăng năng tuyến cận giáp, bệnh thận mãn tính hoặc caxinom tuyến cận giáp, tổn thất xương sau khi cấy ghép thận, viêm xương xơ nang, bệnh xương nhược sức, bệnh xương thận, các biến chứng tim mạch xuất hiện do chứng tăng năng tuyến cận giáp hoặc bệnh thận mãn tính, một số khối u ác tính nhất định trong đó các ion (Ca^{2+})_e cao bất thường, loạn chức năng tim, thận hoặc ruột, các bệnh liên quan

đến tế bào máu có cuống, nhu động ruột không bình thường, bệnh tiêu chảy, sự tiết axit dạ dày hoặc gastrin tăng để làm lợi trực tiếp hoặc gián tiếp cho chứng viêm dạ dày teo hoặc để cải thiện mức độ hấp thu của hợp chất được lý, thuốc hoặc chất bổ sung từ dải dạ dày-ruột bởi độ axit của dạ dày tăng.

Chứng tăng năng tuyến cận giáp nguyên phát, là rối loạn của một hoặc nhiều tuyến của tuyến cận giáp, do hậu quả của việc tăng chức năng của bản thân các tuyến của tuyến cận giáp (mắc phải không thường xuyên hoặc trong gia đình) dẫn đến sự tiết PTH quá mức mà có thể là do u tuyến đơn hoặc kép, chứng tăng sản, bệnh đa tuyến hoặc hiếm khi, carcinom của các tuyến của tuyến cận giáp. Do đó, canxi trong máu tăng đến mức cao hơn bình thường (gọi là tăng canxi huyết). Mức canxi cao này có thể gây ra nhiều biến chứng tạm thời và lâu dài.

Chứng tăng năng tuyến cận giáp thứ phát xảy ra khi sự giảm mức tuần hoàn của mức Ca^{2+} kích thích sự tiết PTH. Một nguyên nhân của chứng tăng năng tuyến cận giáp thứ phát là suy thận mãn tính (còn được gọi là bệnh thận mãn tính hoặc CKD), như ở bệnh thận đa u nang hoặc viêm thận - bể thận mãn tính, hoặc suy thận mãn tính, như ở bệnh nhân thẩm tách máu (còn được gọi là bệnh thận giai đoạn cuối hoặc ESRD). PTH dư có thể được tạo ra đáp ứng với chứng giảm canxi huyết do hậu quả của sự hấp thu canxi thấp, rối loạn GI, suy thận, thiếu vitamin D, thiếu magie và chứng tăng canxi niệu thận. Chứng tăng năng tuyến cận giáp cấp ba có thể xảy ra sau khoảng thời gian dài của chứng tăng năng tuyến cận giáp thứ phát và tăng canxi huyết.

Theo một khía cạnh, hợp chất và chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng trong điều trị, khống chế và/hoặc làm dịu bớt sự canxi hóa mạch hoặc van ở đối tượng. Theo một khía cạnh, việc sử dụng hợp chất theo sáng chế làm chậm hoặc làm đảo ngược sự tạo thành, phát triển hoặc lắng đọng các chất động bám tinh thể hydroxyapatit nền ngoại bào. Theo khía cạnh khác của sáng chế, việc sử dụng hợp chất theo sáng chế ngăn ngừa sự tạo thành, phát triển hoặc lắng đọng các chất động bám tinh thể hydroxyapatit nền ngoại bào. Theo một khía cạnh, hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để ngăn ngừa

hoặc điều trị sự canxi hóa do chứng xơ vữa động mạch và sự canxi hóa giữa và các tình trạng bệnh lý khác được đặc trưng bởi sự canxi hóa mạch. Theo một khía cạnh, sự canxi hóa mạch có thể có liên quan đến suy thận mãn tính hoặc bệnh thận giai đoạn cuối hoặc canxi dư hoặc đến chính PTH. Theo khía cạnh khác, sự canxi hóa mạch có thể có liên quan đến trước hoặc sau thẩm tách hoặc urê-huyết. Theo khía cạnh khác, sự canxi hóa mạch có thể có liên quan đến bệnh đái tháo đường I hoặc II. Theo khía cạnh khác, sự canxi hóa mạch có thể có liên quan đến rối loạn tim mạch.

Tính nội cân bằng canxi không bình thường như các bệnh liên quan đến chứng tăng năng tuyến cận giáp có thể được xác định đặc điểm như được mô tả trong các sách giáo khoa về y học chuẩn, nhưng không giới hạn ở Harrison's Principles of Internal Medicine. Hợp chất và hợp phần theo sáng chế có thể được sử dụng, cụ thể, để làm giảm mức hormon cận tuyến giáp được biết là PTH trong huyết thanh: các sản phẩm này do đó có thể hữu ích để điều trị bệnh như chứng tăng năng tuyến cận giáp.

Tính nội cân bằng phospho không bình thường như chứng giảm photphat huyết có thể được xác định đặc điểm như được mô tả trong các sách giáo khoa về y học chuẩn, nhưng không giới hạn ở Harrison's Principles of Internal Medicine. Hợp chất và hợp phần theo sáng chế có thể được sử dụng, cụ thể, để làm giảm mức hormon cận tuyến giáp được biết là PTH trong huyết thanh: các sản phẩm này do đó có thể hữu ích để điều trị bệnh như chứng giảm photphat huyết.

Theo một khía cạnh, bệnh hoặc rối loạn tế bào máu có cuống được điều trị bởi các phương pháp theo sáng chế bắt nguồn từ sự làm xáo trộn một hoặc nhiều chức năng của tế bào máu có cuống. Các chức năng này của tế bào máu có cuống bao gồm: (i) rào cản theo kích thước đối với protein; (ii) rào cản theo điện tích đối với protein; (iii) duy trì hình dạng vòng mao quản; (iv) trung hòa áp suất trong cầu thận; (v) tổng hợp và duy trì màng nền cầu thận (GMB); (vi) sản xuất và tiết yếu tố sinh trưởng nội mô mạch (VEGF) cần cho tính nguyên vẹn của tế bào nội mô cầu thận (GEN). Các rối loạn hoặc bệnh này bao gồm,

nhưng không giới hạn ở, sự tổn thất tế bào máu có cuống (podocytopenia), đột biến tế bào máu có cuống, sự tăng độ dày xử lý chân, hoặc sự giảm chiều dài màng ngăn khe. Theo một khía cạnh, bệnh hoặc rối loạn liên quan đến tế bào máu có cuống có thể là sự xóa bỏ hoặc sự giảm mật độ tế bào máu có cuống. Theo một khía cạnh, sự giảm mật độ tế bào máu có cuống có thể là do sự giảm số lượng tế bào máu có cuống, ví dụ, do sự chết tế bào theo chương trình, sự bong tách, thiếu quá trình tăng sinh, sự tổn hại ADN hoặc chứng phì đại.

Theo một khía cạnh, bệnh hoặc rối loạn liên quan đến tế bào máu có cuống có thể là do tổn thương tế bào máu có cuống. Theo một khía cạnh, tổn thương tế bào máu có cuống có thể là do ứng suất cơ học như huyết áp cao, bệnh tăng huyết áp, hoặc bệnh thiếu máu cục bộ, thiếu sự cung cấp oxy, chất gây độc, rối loạn nội tiết, nhiễm khuẩn, chất tương phản, chấn thương cơ học, chất gây độc tế bào (cis-platin, adriamycin, puromycin), chất ức chế calcineurin, viêm (ví dụ, do nhiễm khuẩn, chấn thương, giảm oxy mô, sự tắc nghẽn, hoặc bệnh thiếu máu cục bộ), chiếu xạ, nhiễm khuẩn (ví dụ, vi khuẩn, nấm, hoặc virus), rối loạn chức năng hệ miễn dịch (ví dụ, bệnh tự miễn, bệnh toàn thân, hoặc bệnh thận IgA), rối loạn di truyền, thuốc (ví dụ, chất kháng khuẩn, chất kháng virus, chất kháng nấm, chất ức chế miễn dịch, chất kháng viêm, chất giảm đau hoặc chất chống ung thư), suy cơ quan, cấy ghép cơ quan, hoặc bệnh đường niệu. Theo một khía cạnh, bệnh thiếu máu cục bộ có thể là thiếu máu tế bào hình liềm, chứng huyết khối, sự cấy ghép, sự tắc nghẽn, sốc hoặc mất máu. Theo một khía cạnh, rối loạn di truyền có thể bao gồm hội chứng viêm thận bẩm sinh thuộc loại Finnish, bệnh thận màng bào thai hoặc các đột biến trong các protein đặc hiệu tế bào máu có cuống.

Theo một khía cạnh, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị rối loạn nhu động ruột không bình thường như bệnh tiêu chảy. Các phương pháp theo sáng chế bao gồm cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để trị liệu của hợp chất có công thức I. Theo khía cạnh khác, bệnh tiêu chảy có thể là bệnh tiêu chảy tiết dịch, tức là do hậu quả của sự tổn hại trực tiếp đối với niêm mạc ruột non hoặc ruột già. Loại bệnh tiêu chảy này có thể được gây ra bởi rối loạn

nhiễm khuẩn hoặc viêm của ruột. Theo một khía cạnh, bệnh tiêu chảy tiết dịch có thể có liên quan đến phẫu thuật dải dạ dày-ruột non hoặc bụng, hóa trị liệu, điều trị chiếu xạ, viêm hoặc tổn thương chấn thương gây độc. Theo khía cạnh khác, bệnh tiêu chảy có thể là tiêu chảy tiết, nghĩa là có sự tăng tiết chủ động, hoặc có sự ức chế sự hấp thu. Có ít hoặc không có sự tổn hại cấu trúc. Nguyên nhân phổ biến nhất của loại bệnh tiêu chảy này là bệnh dịch tả. Theo khía cạnh khác, bệnh tiêu chảy có thể là do sự tăng tốc sự vận chuyển của ruột (bệnh tiêu chảy vận chuyển nhanh). Tình trạng bệnh lý này có thể xảy ra vì dòng chảy nhanh làm suy yếu khả năng hấp thụ nước của ruột.

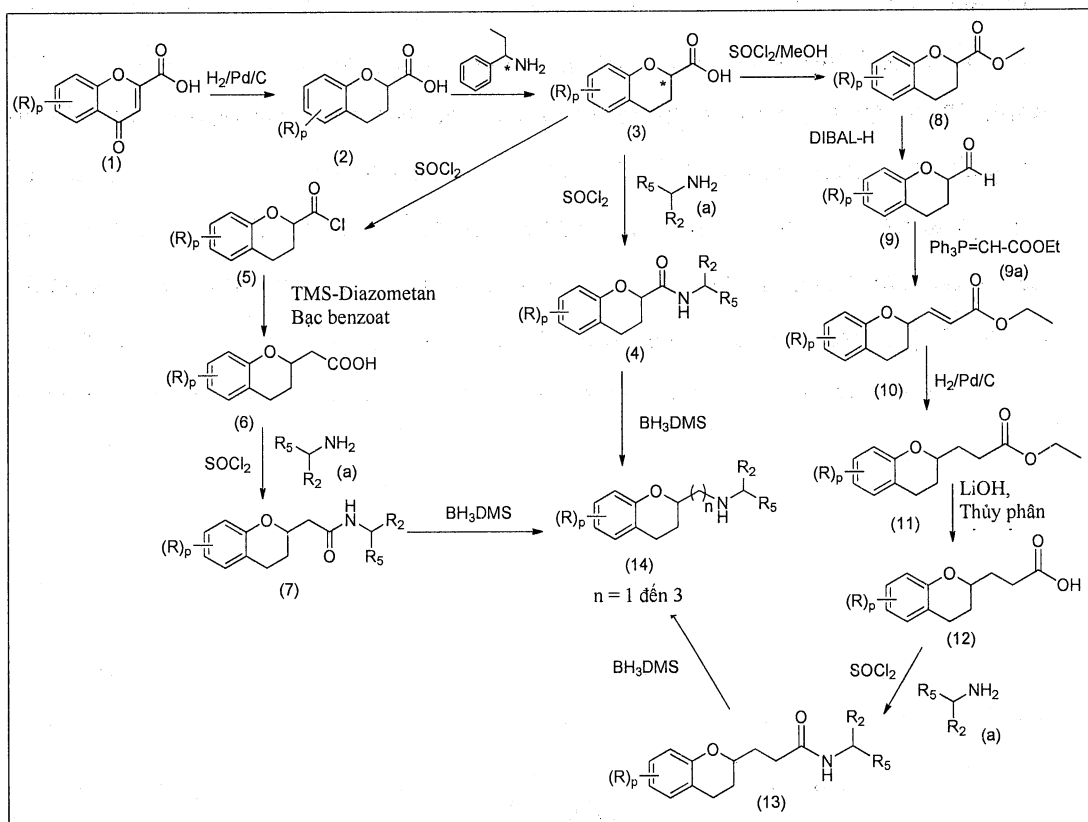
Hợp chất và chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng, cụ thể, để làm tăng sự tiết gastrin hoặc axit dạ dày để làm lợi trực tiếp hoặc gián tiếp một số tình trạng bệnh y tế nhất định như, nhưng không giới hạn ở, viêm dạ dày teo hoặc để cải thiện mức độ hấp thu của hợp chất được lý, thuốc hoặc chất bổ sung từ dải dạ dày-ruột bằng cách làm tăng độ axit của dạ dày.

Tất cả các patent, đơn yêu cầu cấp patent và tài liệu công bố không phải patent được đề cập trong bản mô tả này đều được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Các phương pháp điều chế chung

Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được điều chế bằng các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ngoài ra, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được điều chế bởi trình tự phản ứng như được mô tả trên Sơ đồ 1 đến Sơ đồ 2. Ngoài ra, trong các sơ đồ sau đây, khi các bazơ, axit, chất phản ứng, dung môi, chất liên hợp cụ thể, v.v., được nhắc tới, cần hiểu rằng các bazơ, axit, chất phản ứng, dung môi, chất liên hợp khác v.v., đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, cũng có thể được sử dụng và do đó được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Các biến đổi về điều kiện phản ứng, ví dụ, nhiệt độ và/hoặc khoảng thời gian phản ứng, mà có thể được sử dụng như đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Trừ khi có quy định khác, tất cả các chất đồng phân của các hợp chất được mô tả trong các sơ đồ này, cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Sơ đồ 1



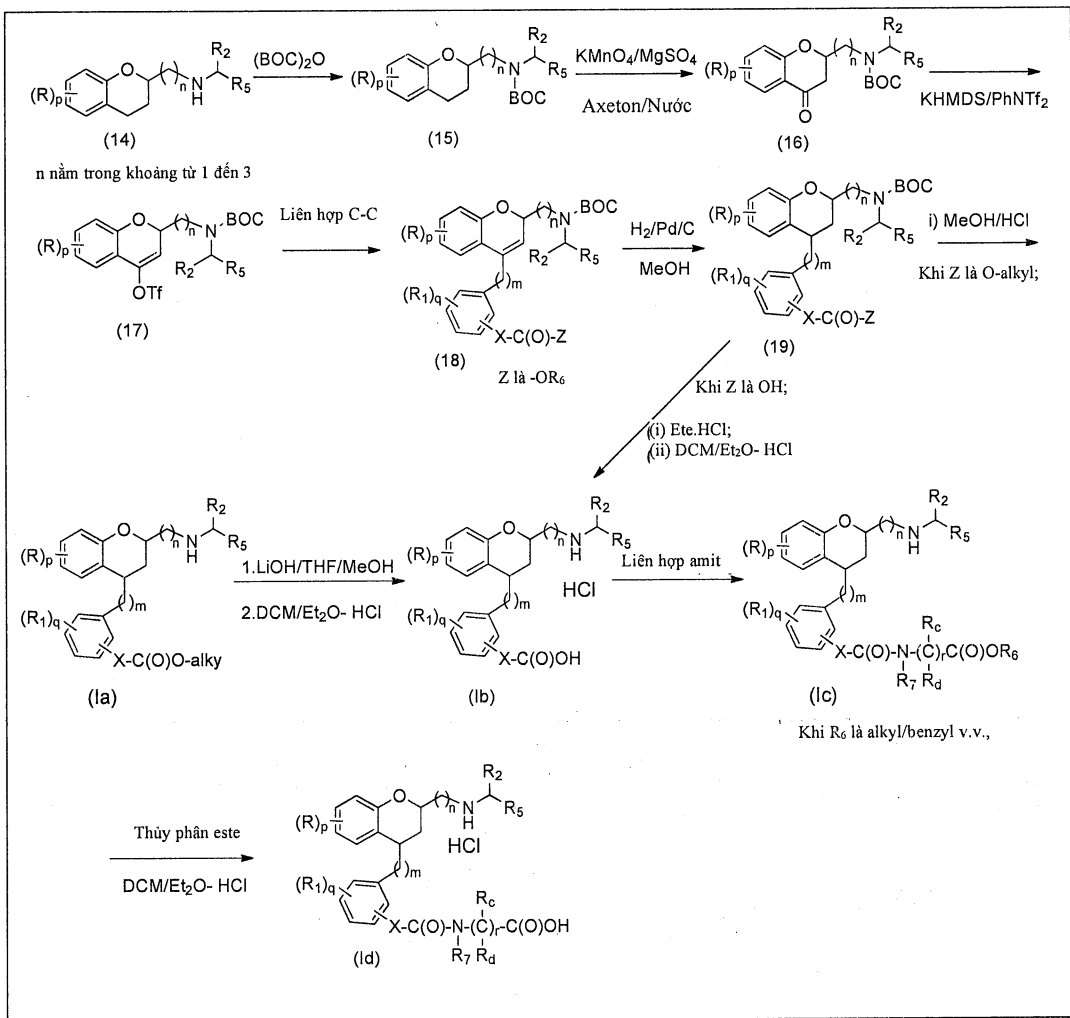
Hợp chất có công thức (14) trong đó n bằng 1, được điều chế bởi quy trình như được mô tả trên Sơ đồ 1, bắt đầu từ axit chromon-2-carboxylic có trên thị trường được khử để thu được hợp chất có công thức (2) với hydro trên Paladi-Cacbon. Hợp chất có công thức (2) có thể được phân giải bằng cách sử dụng R -(+)-1-phenylpropyl amin hoặc (S) -(+)-1-phenylpropyl amin (WO2007/123941) tạo ra axit được phân giải tương ứng có công thức (3). Hợp chất có công thức (3) được phản ứng với amin có công thức (a) trong điều kiện có mặt chất phản ứng thích hợp như $SOCl_2$ để thu được hợp chất có công thức (4). Hợp chất có công thức (4) được khử bằng cách sử dụng tác nhân khử thích hợp để thu được hợp chất có công thức (14).

Hợp chất có công thức (14) trong đó n bằng 2, được điều chế từ hợp chất có công thức (3) như vậy, hợp chất axit có công thức (3) được phản ứng với $SOCl_2$ để thu được clorua axit tương ứng có công thức (5). Tiếp theo, hợp chất

có Công thức (5) này được cho qua sự tạo đồng đẳng một cacbon (Tổng hợp Arndt-Eistert) bằng cách sử dụng trimethylsilyl diazometan sau đó là bạc benzoat để thu được hợp chất có công thức (6). Hợp chất có công thức (6) phản ứng với amin có công thức (a) sử dụng chất phản ứng thích hợp như SOCl_2 để thu được hợp chất có công thức (7). Hợp chất có công thức (7) được khử bằng cách sử dụng tác nhân khử thích hợp để thu được hợp chất có công thức (14).

Tương tự, hợp chất có công thức (14) trong đó n bằng 3, được điều chế từ Công thức (3) bằng cách cho hợp chất có công thức (3) phản ứng với SOCl_2 trong sự có mặt của rượu để thu được este tương ứng. Hợp chất có công thức (8) được khử để thu được aldehyt có công thức (9). Hợp chất có công thức (9) này được cho qua phản ứng Wittig để thu được alken tương ứng có công thức (10). Hợp chất có công thức (10) được khử để thu được hợp chất có công thức (11). Tương tự, hợp chất este có công thức (11) này có thể được thủy phân để thu được axit tương ứng có công thức (12) bằng cách sử dụng bazơ thích hợp như NaOH , LiOH , v.v.. Hợp chất có công thức (12) được phản ứng với amin có công thức (a) bằng cách sử dụng chất phản ứng thích hợp, ví dụ, SOCl_2 để thu được hợp chất có công thức (13). Hợp chất có công thức (13) được khử bằng cách sử dụng tác nhân khử thích hợp để thu được hợp chất có công thức (14).

Sơ đồ 2



Hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (Ic) hoặc (Id) trong đó X, R, R₁, R₂, R₃, R₇, R_c, R_d, 'm', 'n', 'p', 'q' và 'r' là như được xác định trong bản mô tả này trên đây, có thể được điều chế bởi trình tự như được mô tả trên Sơ đồ 2 bắt đầu từ Công thức (14), được bảo vệ bằng BOC-anhydrit trong axetonitril để thu được hợp chất được bảo vệ N-BOC có công thức (15). Hợp chất có công thức (15) được oxy hóa bằng chất oxy hóa thích hợp để thu được hợp chất có công thức (16) (Chem.Eur.J.2009, 15, 3403 –3410). Hợp chất có công thức (16) được chuyển hóa thành triflometansulfonat có công thức (17) sử dụng PhNTf₂ (*N*-phenylbis(triflometansulfonimide)) trong sự có mặt của KHMDS (kali hexametyldisilazide), tiếp theo hợp chất này được cho qua phản ứng liên hợp cacbon-cacbon (C-C) với axit boronic/este boronic tương ứng bởi các phương

pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, phản ứng liên hợp Suzuki để thu được hợp chất có công thức (18) trong đó Z là —OR_6 và R_6 là alkyl hoặc benzyl v.v..

Liên kết đôi trong hợp chất có công thức (18) được khử bằng cách sử dụng hydro trên Paladi-Cacbon để thu được hợp chất este có công thức (19). Hợp chất có công thức (18) khi Z là —OR_6 trong đó R_6 là benzyl, được chuyển hóa để thu được hợp chất axit có công thức (19) trong đó Z là OH, bằng cách tiến hành quá trình khử và thủy phân benzyl este trong một bước sử dụng hydro trên Paladi-Cacbon trong dung môi thích hợp. Hợp chất este có công thức (19) trong đó Z là OH này, được cho qua sự khử bảo vệ Boc sử dụng ete HCl sau đó là chế phẩm muối với axit clohydric trong dung môi thích hợp để thu được axit tương ứng có công thức (Ib).

Ngoài ra, hợp chất có công thức (19) được khử bảo vệ tiếp nhóm BOC bằng cách sử dụng axit metanolic clohydric để thu được hợp chất có công thức (Ia). Hợp chất có công thức (19) này thu được dưới dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang với tỷ lệ bằng nhau (50:50) hoặc thu được với (các) tỷ lệ đồng phân không đối quang khác nhau. Tùy ý, các hỗn hợp đồng phân không đối quang này có thể được tách tiếp bởi các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, sắc ký không đối xứng, kỹ thuật kết tinh, v.v., hoặc ở bước này hoặc ở bước bất kỳ trong số các bước tiếp theo. Ngoài ra, nhóm este trong công thức (Ia) có thể được thủy phân để thu được axit tương ứng sử dụng bazơ thích hợp như NaOH, LiOH, KOH v.v., sau đó là chế phẩm muối với axit clohydric trong dung môi thích hợp để thu được axit tương ứng có công thức (Ib). Hợp chất axit có công thức (Ib) này được liên hợp với amin thích hợp sử dụng chất liên hợp amit thích hợp bởi quy trình liên hợp amit thông thường như được mô tả trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ngoài ra, nếu hợp chất có công thức (Ic) là este thì nó có thể được thủy phân tiếp để thu được hợp chất axit tương ứng có công thức (Id) sử dụng bazơ thích hợp như NaOH, LiOH, KOH v.v., sau đó là chế phẩm muối với axit clohydric trong dung môi thích hợp.

Ví dụ thực hiện sáng chế

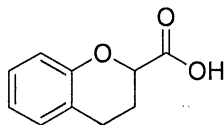
Sáng chế được minh họa thêm bởi các ví dụ sau, các ví dụ này được đưa ra chỉ nhằm mục đích minh họa sáng chế và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Các ví dụ được đưa ra dưới đây biểu thị các quy trình tổng hợp để điều chế các hợp chất đại diện. Các cải biến và các dạng tương đương nhất định là sẽ rõ ràng với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này và được dự định bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Các patent và đơn yêu cầu cấp patent đã nêu ở trên được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Trừ khi có quy định khác, việc xử lý hàm ý các công đoạn sau: phân phối hỗn hợp phản ứng giữa pha hữu cơ và pha nước, tách các lớp, làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc và làm bay hơi dung môi hữu cơ. Trừ khi có quy định khác, bước tinh chế hàm ý việc tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký silicagel, thường sử dụng hỗn hợp etyl axetat/ete dầu mỏ có độ phân cực thích hợp làm pha động.

Các hợp chất trung gian

Hợp chất trung gian 1

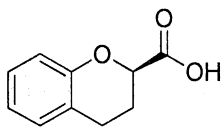
Axit chroman -2-carboxylic



Huyền phù đặc của (10% Pd/C ướt, 5g) trong nước (10mL) được bổ sung trong môi trường nitơ vào huyền phù chứa axit chromon-2-carboxylic có trên thị trường (50g, 281mmol) trong metanol (500mL). Hỗn hợp được hydro hóa ở 60 psi ở nhiệt độ trong phòng (RT) và được duy trì thêm bể lớn hydro lên đến 60 psi trong 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra axit chroman-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (44,7 g, 95%). m/z-178,02.

Hợp chất trung gian 2

Axit (R)- (-) - chroman- 2- carboxylic



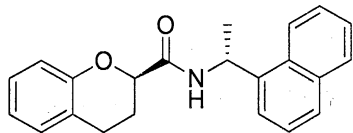
(*R*)-(+)-1-phenylpropylamin (9,14g, 67,9mmol) trong dung dịch metyl tert butyl ete (MTBE) (12mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 1 (18,6g, 104mmol) trong axetonitril (91mL). Sau đó, khoảng một nửa tổng lượng của dung dịch (*R*)-(+)-1-phenylpropylamin được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được tạo mầm kết tinh với một số tinh thể của ((*R*)-(+)-1-phenyl propyl amoni (*R*)-(-)-chroman-2-carboxylat). Huyền phù đặc dày thu được được pha loãng bằng MTBE (80mL) và hỗn hợp được khuấy tiếp trong 6 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Muối được lọc, rửa bằng MTBE và được làm khô. Muối (13,7g) được tạo huyền phù trong MTBE (80mL), tiếp theo, dung dịch nước HCl (1:1) (88mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong khi làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. Lọc nước được chiết với metyl tert-butyl ete (70mL X 2). Các phần chiết được kết hợp với lớp hữu cơ và dung dịch được rửa bằng dung dịch HCl 1:1 (40mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất đề mục dưới dạng chất rắn kết tinh màu trắng (6,5g); m/z-178,02.

C [α]²⁰_D = - 6,8.độ (c=1% trong metanol) được quan sát thấy.

C [α]²⁰_D = - 6,7.độ. (c=1% trong metanol) được báo cáo trong Patent: US6133277 A1, 2000.

Hợp chất trung gian 3

(*R*)-*N*-((*R*)-1-(naphthalen-1-yl)etyl)chroman-2-carboxamit

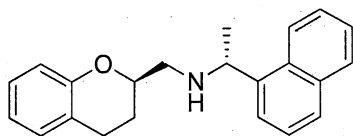


Thionyl clorua (11,4mL, 156mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch đã được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C chứa Hợp chất trung gian 2 (15,9g, 89mmol) trong etylen diclorua (160mL). Hỗn hợp phản ứng được để đến RT sau đó được gia nhiệt đến hồi lưu và được duy trì thêm trong thời gian 1 giờ

sau đó dimetyl formamit (1 giọt) được bổ sung một cách cẩn thận. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được khối lượng dầu. Dung dịch chứa clorua axit trong diclometan (DCM) (30mL) được bổ sung vào dung dịch chứa (*R*)-1-(naphtalen-1-yl) etanamin (15,3g, 89mmol) và trietylamin (15,5mL, 112mmol) trong DCM (130mL) ở nhiệt độ 0°C. Phản ứng được khuấy tiếp trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 0°C. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (25mL) và được chiết với DCM (50mL X 3). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất đề mục (29 g, 98%). m/z-331,9.

Hợp chất trung gian 4

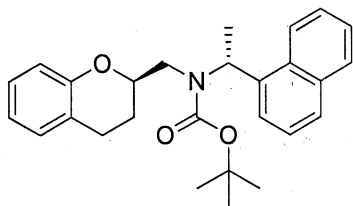
(*R*)-*N*-((*R*)-chroman-2-ylmetyl)-1-(naphtalen-1-yl)etanamin



Phức chất boran-dimetyl sulfua (8,9mL, 89mmol, 10M) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 3 (11,8g, 35,6mmol) trong tetrahydrofuran (THF) (90mL). Phản ứng được để đến RT sau đó được gia nhiệt đến 70°C và được duy trì thêm trong 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C và dung dịch HCl 1:1 được bổ sung rất từ từ (15mL). Sau khi làm dừng, phản ứng được gia nhiệt đến 90°C và được duy trì thêm trong 1 giờ. THF được chưng cất trong chân không và phần cặn thu được được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C và được bazơ hóa bằng dung dịch NaOH 2M. Sản phẩm được chiết với etyl axetat (50mL X 3) và rửa bằng nước (25mL X 2) và dung dịch nước muối (25mL). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄ và được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất đề mục dưới dạng khối lượng dầu (11 g, 97 %). m/z-318,1.

Hợp chất trung gian 5

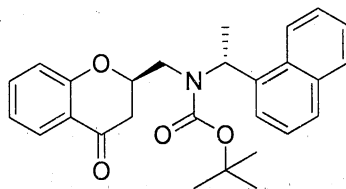
tert-butyl ((*R*)-chroman-2-ylmetyl) ((*R*)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) carbamat



Di-*tert*-butyl dicacbonat (9,7mL, 41,6mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 4 (11g, 34,7mmol) trong axetonitril (90mL), và dung dịch được gia nhiệt đến 50°C và được duy trì qua đêm. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Phản ứng được làm nguội xuống RT và dung môi hữu cơ được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong etyl axetat (50mL X2) và rửa bằng nước (25mL) sau đó bằng dung dịch nước muối (20mL). Lớp hữu cơ được tách ra và được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất đề mục dưới dạng khối lượng dầu (13,9g, 96 %). m/z- 417,3.

Hợp chất trung gian 6

tert-butyl ((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) (((*R*)-4-oxochroman-2-yl)metyl) carbamat

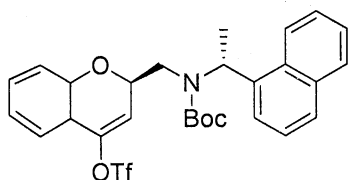


Hỗn hợp của Hợp chất trung gian 5 (13,7g, 32,8mmol), magie sulphat (9,5g, 79mmol) trong axeton (160mL) và nước (80mL) được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. KMnO₄ (28,5g, 180mmol) được bổ sung từng phần nhỏ vào hỗn hợp này trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được để đến RT và được khuấy thêm trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Khối lượng phản ứng được lọc và phần dịch lọc được chiết trong etyl axetat (100mL X 2). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri sulphit bão hòa (30mL) sau đó là nước (50mL)

và dung dịch nước muối (40mL). Lóp hữu cơ được tách ra và được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô. Lóp hữu cơ được tinh chế thêm bằng sắc ký nhanh sử dụng hỗn hợp của 5% etyl axetat trong hexan làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất đề mục (9,6 g, 68 %). m/z - 454,1 dưới dạng Na^+ .

Hợp chất trung gian 7

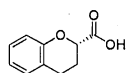
(2*R*)-2-(((*tert*-butoxycarbonyl)((*R*)-1-(naphthalen-1-yl)etyl)amino)methyl)-4a,8a-dihydro-2*H*-chromen-4-yl triflometansulfonat



Kali bis (trimetylsilyl) amit (0,6 g, 3,13mmol) được bổ sung ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 6 (0,9 g, 2,09mmol) trong THF (5mL), và được khuấy trong thời gian 1 giờ ở cùng nhiệt độ. 1,1,1-triflo-*N*-phenyl-*N*-((triflometyl)sulfonyl) metan sulfonamit (0,89g, 2,5mmol) được bổ sung ở nhiệt độ -78°C trong môi trường nitơ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Nước (3mL) được bổ sung ở nhiệt độ -78°C vào hỗn hợp phản ứng này sau đó được để đến nhiệt độ trong phòng. Khối lượng phản ứng được chiết với dietyl ete (25mL X 2), rửa bằng nước (25mL X 2) sau đó là nước muối (10mL), được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng 5% etyl axetat trong hexan để thu được hợp chất đề mục (0,9 g, hiệu suất 77%). m/z - 586,1 dưới dạng Na^+ .

Hợp chất trung gian 8

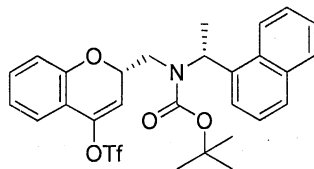
Axit (*S*)-chroman-2-carboxylic



Hợp chất đề mục được phân giải theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 2 bằng cách lấy Hợp chất trung gian 1 và (*S*)-(+)-1-phenyl propyl amin làm chất phân giải. m/z -178.

Hợp chất trung gian 9

(*S*)-2-(((*tert*-butoxycarbonyl)((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl)-
2*H*-chromen-4-yl triflometansulfonat



Hợp chất đề mục được điều chế trong năm bước:

Bước: 1- Hợp chất trung gian 8 được phản ứng với (*R*)-1-(naphtalen-1-yl) etanamin theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 3;

Bước: 2- Khử hợp chất trung gian ở Bước 1 sử dụng phức chất boran dimetyl sulfua theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 4;

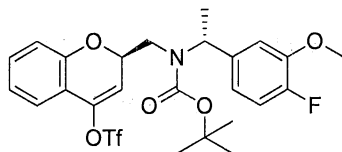
Bước: 3- Bảo vệ BOC hợp chất trung gian ở Bước 2 sử dụng BOC anhydrit trong sự có mặt của axetonitril theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 5;

Bước: 4- Oxy hoá hợp chất trung gian ở Bước 3 sử dụng KMnO₄ theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 6;

Bước: 5- Xử lý hợp chất trung gian ở Bước 4 bằng 1,1,1-triflo-*N*-phenyl-*N*-((triflo metyl) sulfonyl) metan sulfonamit trong sự có mặt của KHMDS theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 7; *m/z*- 586,1 dưới dạng Na+1.

Hợp chất trung gian 10

(*R*)-2-(((*tert*-butoxycarbonyl)((*R*)-1-(4-flo-3-metoxypheyl)etyl)amino)metyl)-2*H*-chromen-4-yl triflometansulfonat



Hợp chất đề mục được điều chế trong năm bước sau:

Bước 1: Sử dụng Hợp chất trung gian 2 và (*R*)-1-(4-flu-3-metoxyphenyl) etanamin hydroclorua tương ứng theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 3.

Bước 2: Khử Hợp chất trung gian ở Bước 1 sử dụng phức chất boran dimetyl sulfua theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 4.

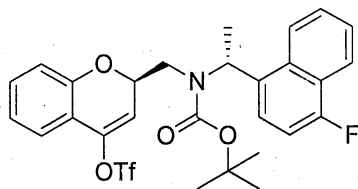
Bước 3: Hợp chất trung gian ở Bước 2 được bảo vệ bằng BOC bằng cách cho phản ứng với BOC anhydrit trong sự có mặt của axetonitril theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 5.

Bước: 4- Oxy hóa Hợp chất trung gian ở Bước 3 sử dụng KMnO₄ theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 6.

Bước 5: Hợp chất đề mục được điều chế bằng cách cho Hợp chất trung gian ở Bước 4 phản ứng với 1,1,1-triflo-*N*-phenyl-*N*-((triflometyl) sulfonyl) metan sulfonamit trong sự có mặt của KHMDS theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 7; *m/z*- 584,1 dưới dạng Na+1.

Hợp chất trung gian 11

(*R*)-2-(((*tert*-butoxycarbonyl) ((*R*)-1-(4-flonaphtalen-1-yl) etyl) amino) metyl)-2*H*-chromen-4-yl triflometansulfonat



Hợp chất đề mục được điều chế trong năm bước:

Bước 1: Hợp chất trung gian 2 được phản ứng với (*R*)-1-(4-flonaphtalen-1-yl) etanamin hydroclorua tương ứng theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 3.

Bước 2: Hợp chất trung gian ở Bước 1 được cho qua phản ứng khử sử dụng phức chất boran dimetyl sulfua theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 4.

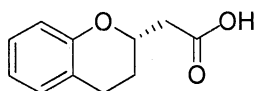
Bước 3: Hợp chất trung gian ở Bước 2 được bảo vệ bằng BOC bằng cách cho phản ứng với BOC anhydrit trong axetonitril theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 5.

Bước 4: Hợp chất trung gian ở Bước 3 được cho qua phản ứng oxy hóa sử dụng KMnO_4 theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 6.

Bước 5: Hợp chất trung gian ở Bước 4 được phản ứng với 1,1,1-triflo-*N*-phenyl-*N*-((triflo metyl)sulfonyl) metan sulfonamit trong sự có mặt của KHMDS theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 7; m/z - 481,7(m -100).

Hợp chất trung gian 12

Axit (*S*)-2-(chroman-2-yl) axetic



Thionyl clorua (0,35mL, 4,77mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 8 (0,5g, 2,81mmol) trong etylen diclorua (10mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến hồi lưu và được duy trì trong 1 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được khối lượng dầu (0,55g).

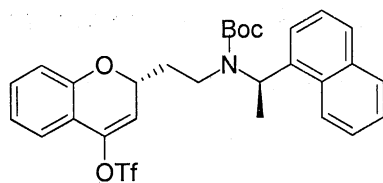
Trietylamin (0,28mL, 2,03mmol) được bổ sung từ từ ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa (*S*)-chroman-2-cacbonyl clorua (0,2 g, 1,02mmol) trong THF khô (5mL). Sau 10 phút, trimetylsilyldiazometan (1mL, 2,03mmol, 2M) được bổ sung. Phản ứng được theo dõi bởi TLC, sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (5mL) và được chiết với etyl axetat (10mLX 3). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , được cô trong chân

không thể thu được (*S*)-2-(chroman-2-yl)-2-oxoetandiazoni thô (0,16 g, hiệu suất 77 %).

Triethylamin (0,28mL, 2,03mmol) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa bạc benzoat (0,047 g, 0,20mmol) trong 1, 4-đioxan (5mL) và nước (1mL). Sau 10 phút, (*S*)-2-(chroman-2-yl)-2-oxoetandiazoni (0,16 g, 0,79mmol) được bổ sung từ từ ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được để đến RT và được duy trì qua đêm. Phản ứng được theo dõi bởi TLC sau khi hoàn thành phản ứng và hỗn hợp được pha loãng bằng nước (5mL) và được axit hóa với 1:1 HCl, được chiết với etyl axetat (10mL X 3). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô. Tiến hành tinh chế tiếp bằng cách sử dụng sắc ký nhanh (20% etyl axetat trong n-Hexan) để thu được hợp chất đề mục (60 mg, hiệu suất 30,7 %). m/z-192,13.

Hợp chất trung gian 13

(*R*)-2-(2-((*tert*-butoxycarbonyl)((*R*)-1-(naphthalen-1-yl)etyl)amino)etyl)-2H-chromen-4-yl triflometansulfonat



Hợp chất đề mục được điều chế trong năm bước:

Bước 1: Hợp chất trung gian 12 được liên hợp với (*R*)-1-(naphthalen-1-yl)etanamin theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 3;

Bước 2: Hợp chất trung gian ở Bước 1 trên đây được cho qua phản ứng khử sử dụng phức chất boran dimetyl sulfua theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 4;

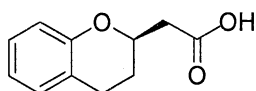
Bước 3: Hợp chất trung gian ở Bước 2 trên đây được cho qua sự bảo vệ BOC sử dụng BOC anhydrit trong axetonitril theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 5;

Bước 4: Hợp chất trung gian ở Bước 3 được oxy hóa sử dụng KMnO_4 theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 6;

Bước 5: Cuối cùng, Hợp chất trung gian ở Bước 4 trên đây được phản ứng với 1, 1, 1-triflo-*N*-phenyl-*N*-((triflo metyl) sulfonyl) metan sulfonamit trong sự có mặt của KHMDS theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 7; m/z : 478,0 ($m-100$).

Hợp chất trung gian 14

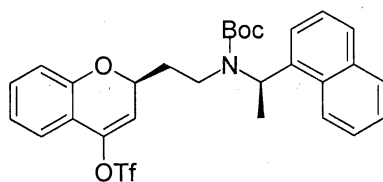
Axit (*R*)-2-(chroman-2-yl) axetic



Hợp chất đề mục được điều chế theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 12 bằng cách sử dụng Hợp chất trung gian 2; m/z -192,13.

Hợp chất trung gian 15

(*S*)-2-(2-(((*tert*-butoxycarbonyl)((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)etyl)-2*H*-chromen-4-yl) triflometansulfonat



Hợp chất đề mục được điều chế trong năm bước:

Bước 1: Hợp chất trung gian-14 được liên hợp với (*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etanamin theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 3;

Bước 2: Hợp chất trung gian ở Bước 1 trên đây được cho qua phản ứng khử sử dụng phức chất boran dimetyl sulfua theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 4;

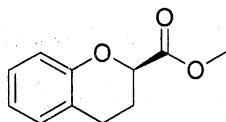
Bước 3: Hợp chất trung gian ở Bước 2 trên đây được cho qua sự bảo vệ BOC sử dụng BOC anhydrit trong axetonitril theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 5;

Bước 4: Hợp chất trung gian ở Bước 3 được oxy hóa sử dụng KMnO_4 theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 6;

Bước 5: Cuối cùng, Hợp chất trung gian ở Bước 4 trên đây được phản ứng với 1, 1, 1-triflo-*N*-phenyl-*N*-((triflo metyl) sulfonyl) metan sulfonamit trong sự có mặt của KHMDS theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 7; m/z : 478 ($m-100$).

Hợp chất trung gian 16

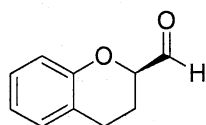
(*R*)-metyl chroman-2-cacboxylat



Bổ sung thionyl clorua (15,36mL,210mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 2 (15 g, 84mmol) trong metanol (140mL) và hỗn hợp được gia nhiệt đến 65°C và được duy trì trong 1 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi và được làm dừng bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Lóp nước được chiết với etyl axetat (50mL X 2). Lóp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (50mL) sau đó là dung dịch nước muối (25mL). Lóp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được khối lượng dầu không màu (15,6 g, 96 %); m/z -192,8.

Hợp chất trung gian 17

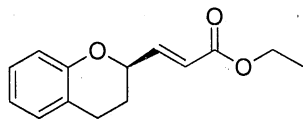
(*R*)-chroman-2-carbaldehyt



DIBAL-H (85mL, 85mmol, 1M) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ -65°C vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 16 (15,6 g, 81mmol) trong hỗn hợp của toluen khô (120mL) và DCM (30mL), và được khuấy thêm trong 2 giờ ở cùng nhiệt độ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng metanol (15mL) ở nhiệt độ -65°C và được để đến RT, được lọc qua xelit, được pha loãng bằng nước (50mL). Hỗn hợp được chiết với etyl axetat (50mL X 2), được rửa bằng nước (25mL) và dung dịch nước muối (25mL), được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế thêm bằng sắc ký nhanh (20% etyl axetat trong hexan) để thu được hợp chất đề mục (12,5 g, 95 %); m/z-162,94.

Hợp chất trung gian 18

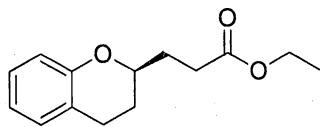
(*R, E*)-ethyl 3-(chroman-2-yl) acrylat



Dung dịch chứa Hợp chất trung gian 17 (11,2g, 69,1mmol) và etyl 2-(triphenyl phosphoranylidene) axetat (26,5g, 76mmol) trong toluen (115mL) được gia nhiệt đến 110°C và được duy trì trong 3 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Hỗn hợp phản ứng được để đến RT sau đó được pha loãng bằng nước (50mL) và được chiết với etyl axetat (50mL X 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (50mL) sau đó là dung dịch nước muối (50mL), được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế thêm bằng sắc ký nhanh (10% etyl axetat trong hexan) để thu được hợp chất đề mục dưới dạng khối lượng dầu không màu (11,1g, 69,2%); m/z-232,11.

Hợp chất trung gian 19

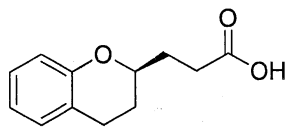
(*R*)-ethyl 3-(chroman-2-yl) propanoat



Hợp chất trung gian 18 (11,1g, 47,8mmol) trong etanol (100mL) được bổ sung một cách cẩn thận vào huyền phù chứa 10% paladi trên cacbon (2,1g, 50% ướt) trong etanol (10mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm dưới áp suất của bong bóng hydro. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và phần dịch lọc được cô để thu được sản phẩm thô dưới dạng khối lượng dầu không màu (11,1g, 99 %); m/z-234,4.

Hợp chất trung gian 20

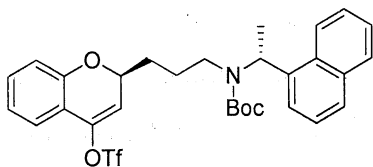
Axit (*R*)-3-(chroman-2-yl)propanoic



Metanol (100mL) và nước (10mL) lithi hydroxit hydrat (2,98g, 71,1mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa Hợp chất trung gian 19 (11,1g, 47,4mmol) trong THF (100mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không sau đó được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C và được axit hóa bằng dung dịch HCl loãng. Hỗn hợp được chiết với etyl axetat (50mL X 2), được rửa bằng nước (50mL X 2) sau đó là dung dịch nước muối (50mL), được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô trong chân không để thu được chất rắn màu trắng (9,2 g, 94 %); m/z-206,17.

Hợp chất trung gian 21

(*S*)-2-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)propyl)-2*H*-chromen-4-yl triflometansulfonat



Hợp chất đề mục được điều chế trong năm bước sau:

Bước 1: Hợp chất trung gian 20 được liên hợp với (*R*)-1-(naphtalen-1-yl) etanamin theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 3;

Bước 2: Hợp chất trung gian ở Bước 1 trên đây được cho qua phản ứng khử sử dụng phức chất boran dimetyl sulfua theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 4;

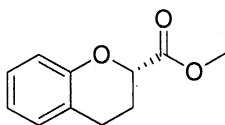
Bước 3: Hợp chất trung gian ở Bước 2 trên đây được cho qua sự bảo vệ BOC sử dụng BOC anhydrit trong axetonitril theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 5;

Bước 4: Hợp chất trung gian ở Bước 3 được oxy hóa sử dụng KMnO_4 theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 6;

Bước 5: Cuối cùng, Hợp chất trung gian ở Bước 4 trên đây được phản ứng với 1, 1, 1-triflo-*N*-phenyl-*N*-((triflo metyl) sulfonyl) metan sulfonamit trong sự có mặt của KHMDS theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 7; m/z : 491,4 (M-100).

Hợp chất trung gian 22

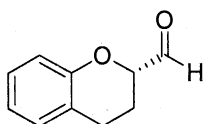
(*S*)-metyl chroman-2-cacboxylat



Hợp chất đề mục được điều chế theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 16 bằng cách sử dụng Hợp chất trung gian 8; m/z -192,2.

Hợp chất trung gian 23

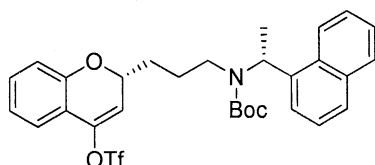
(*S*)-chroman-2-carbaldehyt



Hợp chất đề mục được điều chế theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 17 bằng cách sử dụng Hợp chất trung gian 22; m/z-163.

Hợp chất trung gian 24

(*R*)-2-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)((*R*)-1-(naphthalen-1-yl)etyl)amino)propyl)-2*H*-chromen-4-yl triflometansulfonat



Hợp chất đề mục được điều chế trong tám bước sau:

Bước 1: Hợp chất trung gian 23 được phản ứng với etyl 2-(triphenyl phosphoranylidene)axetat theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 18;

Bước 2: Hợp chất trung gian ở Bước 1 trên đây được cho qua sự hydro hóa với 10% paladi theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 19;

Bước 3: Hợp chất trung gian ở Bước 2 trên đây được thủy phân trong sự có mặt của lithi hydroxit theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 20;

Bước 4: Hợp chất trung gian ở Bước 3 được ngưng tụ với (*R*)-1-(naphthalen-1-yl) etanamin theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 3;

Bước 5: Hợp chất trung gian ở Bước 4 trên đây được cho qua phản ứng khử sử dụng phức chất boran dimetyl sulfua theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 4;

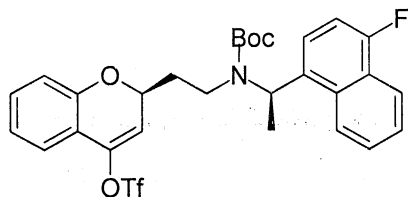
Bước 6: Hợp chất trung gian ở Bước 5 trên đây được bảo vệ bằng BOC bằng cách cho phản ứng với BOC anhydrit trong axetonitril theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 5.

Bước 7: Hợp chất trung gian ở Bước 6 được cho qua phản ứng oxy hóa sử dụng KMnO_4 theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 6.

Bước 8: Hợp chất trung gian ở Bước 7 được phản ứng với 1, 1, 1-triflo-*N*-phenyl-*N*-((triflo metyl) sulfonyl) metan sulfonamit trong sự có mặt của KHMDS theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 7: m/z : 491,4 (M-100).

Hợp chất trung gian 25

(*S*)-2-(2-((*tert*-butoxycarbonyl)((*R*)-1-(4-flonaphtalen-1-yl)etyl)amino)etyl)-2*H*-chromen-4-yl triflometansulfonat



Hợp chất đề mục được điều chế trong năm bước:

Bước 1: Hợp chất trung gian-14 được liên hợp với (*R*)-1-(4-flonaphtalen-1-yl) etanamin hydroclorua theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 3;

Bước 2: Hợp chất trung gian ở Bước 1 trên đây được cho qua phản ứng khử sử dụng phức chất boran dimetyl sulfua theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 4;

Bước 3: Hợp chất trung gian ở Bước 2 trên đây được cho qua sự bảo vệ BOC sử dụng BOC anhydrit trong axetonitril theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 5;

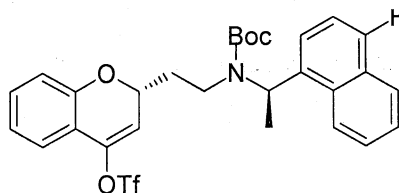
Bước 4: Hợp chất trung gian ở Bước 3 được oxy hóa sử dụng KMnO_4 theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 6;

Bước 5: Cuối cùng, Hợp chất trung gian ở Bước 4 trên đây được phản ứng với 1, 1, 1-triflo-*N*-phenyl-*N*-((triflo metyl) sulfonyl) metan sulfonamit

trong sự có mặt của KHMDS theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 7; m/z: 617,8 dưới dạng Na+1.

Hợp chất trung gian 26

(*R*)-2-(2-((*tert*-butoxycarbonyl) ((*R*)-1-(4-flonaphtalen-1-yl) etyl) amino) etyl)-2*H*-chromen-4-yl triflometansulfonat



Hợp chất đề mục được điều chế trong năm bước:

Bước 1: Hợp chất trung gian 12 được liên hợp với (*R*)-1-(4-flonaphtalen-1-yl) etanamin hydroclorua theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 3;

Bước 2: Hợp chất trung gian ở Bước 1 trên đây được cho qua phản ứng khử sử dụng phức chất boran dimetyl sulfua theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 4;

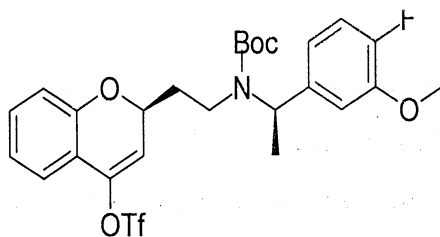
Bước 3: Hợp chất trung gian ở Bước 2 trên đây được cho qua sự bảo vệ BOC sử dụng BOC anhydrit trong axetonitril theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 5;

Bước 4: Hợp chất trung gian ở Bước 3 được oxy hóa sử dụng KMnO₄ theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 6;

Bước 5: Cuối cùng, Hợp chất trung gian ở Bước 4 trên đây được phản ứng với 1, 1, 1-triflo-*N*-phenyl-*N*-((triflo metyl) sulfonyl) metan sulfonamit trong sự có mặt của KHMDS theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 7; m/z: 617,8 dưới dạng Na+1.

Hợp chất trung gian 27

(*S*)-2-(2-((*tert*-butoxycarbonyl)((*R*)-1-(4-flo-3-metoxyphenyl)etyl) amino)etyl)-2*H*-chromen-4-yl triflometansulfonat



Hợp chất đề mục được điều chế trong năm bước:

Bước 1: Hợp chất trung gian-14 được liên hợp với (*R*)-1-(4-flu-3-metoxyphe-nyl) etanamin hydroclorua theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 3;

Bước 2: Hợp chất trung gian ở Bước 1 trên đây được cho qua phản ứng khử sử dụng phức chất boran dimetyl sulfua theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 4;

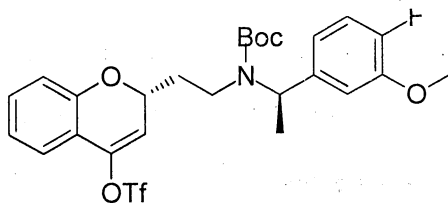
Bước 3: Hợp chất trung gian ở Bước 2 trên đây được cho qua sự bảo vệ BOC sử dụng BOC anhydrit trong axetonitril theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 5;

Bước 4: Hợp chất trung gian ở Bước 3 được oxy hóa sử dụng KMnO_4 theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 6;

Bước 5: Cuối cùng, Hợp chất trung gian ở Bước 4 trên đây được phản ứng với 1, 1, 1-triflo-*N*-phenyl-*N*-((triflo metyl) sulfonyl) metan sulfonamit trong sự có mặt của KHMDS theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 7; m/z : 576.

Hợp chất trung gian 28

(*R*)-2-(2-((*tert*-butoxycacbonyl)((*R*)-1-(4-flu-3-metoxyphe-nyl)etyl) amino)etyl)-2*H*-chromen-4-yl triflometansulfonat



Hợp chất đề mục được điều chế trong năm bước:

Bước 1: Hợp chất trung gian 12 được liên hợp với (*R*)-1-(4-flu-3-metoxyphe-nyl) etanamin hydroclorua theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 3;

Bước 2: Hợp chất trung gian ở Bước 1 trên đây được cho qua phản ứng khử sử dụng phức chất boran dimetyl sulfua theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 4;

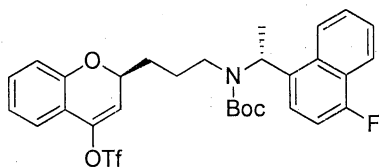
Bước 3: Hợp chất trung gian ở Bước 2 trên đây được cho qua sự bảo vệ BOC sử dụng BOC anhydrit trong axetonitril theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 5;

Bước 4: Hợp chất trung gian ở Bước 3 được oxy hóa sử dụng KMnO_4 theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 6;

Bước 5: Cuối cùng, Hợp chất trung gian ở Bước 4 trên đây được phản ứng với 1, 1, 1-triflo-*N*-phenyl-*N*-((triflo metyl) sulfonyl) metan sulfonamit trong sự có mặt của KHMDS theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 7; m/z: 576.

Hợp chất trung gian 29

(*S*)-2-(3-((*tert*-butoxycacbonyl)((*R*)-1-(4-flonaphtalen-1-yl)etyl)amino)propyl)-2*H*-chromen-4-yl triflometansulfonat



Hợp chất đề mục được điều chế trong năm bước sau:

Bước 1: Hợp chất trung gian 20 được ngưng tụ (*R*)-1-(4-flonaphtalen-1-yl) etanamin hydroclorua theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 3;

Bước 2: Hợp chất trung gian ở Bước 1 trên đây được cho qua phản ứng khử sử dụng phức chất boran dimetyl sulfua theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 4;

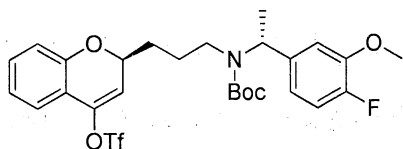
Bước 3: Hợp chất trung gian ở Bước 2 trên đây được bảo vệ bằng BOC bằng cách cho phản ứng với BOC anhydrit trong axetonitril theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 5.

Bước 4: Hợp chất trung gian ở Bước 3 được cho qua phản ứng oxy hóa sử dụng KMnO_4 theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 6.

Bước 5: Hợp chất trung gian ở Bước 4 được phản ứng với 1, 1, 1-triflo-*N*-phenyl-*N*-((triflo metyl) sulfonyl) metan sulfonamit trong sự có mặt của KHMDS theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 7: m/z : 509,6 (M-100).

Hợp chất trung gian 30

(*S*)-2-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)((*R*)-1-(4-flu-3-metoxiphenyl)etyl) amino)propyl)-2*H*-chromen-4-yl triflometansulfonat



Hợp chất đề mục được điều chế trong năm bước sau:

Bước 1: Hợp chất trung gian 20 được ngưng tụ với (*R*)-1-(4-flu-3-metoxiphenyl) etanamin hydroclorua theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 3;

Bước 2: Hợp chất trung gian ở Bước 1 trên đây được cho qua phản ứng khử sử dụng phức chất boran dimetyl sulfua theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 4;

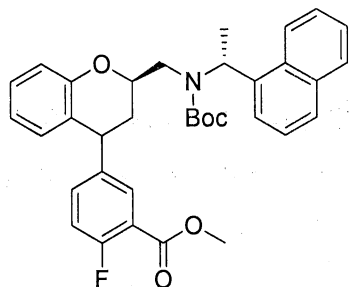
Bước 3: Hợp chất trung gian ở Bước 2 trên đây được bảo vệ bằng BOC bằng cách cho phản ứng với BOC anhydrit trong axetonitril theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 5.

Bước 4: Hợp chất trung gian ở Bước 3 được cho qua phản ứng oxy hóa sử dụng KMnO_4 theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 6.

Bước 5: Hợp chất trung gian ở Bước 4 được phản ứng với 1, 1, 1-triflo-*N*-phenyl-*N*-((triflo metyl) sulfonyl) metan sulfonamit trong sự có mặt của KHMDs theo quy trình tương tự như được nêu trong Hợp chất trung gian 7: m/z : 489,8 (M-100).

Hợp chất trung gian 31

Metyl 5-((*R*)-2-(((*tert*-butoxycarbonyl)((*R*)-1-(naphthalen-1-yl)etyl) amino) metyl) chroman-4-yl)-2-flobenzoat



Bước 1: Metyl 5-((*R*)-2-(((*tert*-butoxycarbonyl) ((*R*)-1-(naphthalen-1-yl) etyl) amino) metyl)-2*H*-chromen-4-yl)-2-flobenzoat

Hợp chất trung gian 7 (0,850g, 1,503mmol) được hòa tan trong toluen (5mL), ethanol (5mL) và nước (0,5mL) sau đó, axit (4-flo-3-(metoxycarbonyl) phenyl)boronic (0,45 g, 2,254mmol) và Na_2CO_3 (0,478 g, 4,51mmol) được bổ sung trong môi trường nitơ. Sau 20 phút, Tetrakis(triphenylphosphan)paladi(0) ($\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$) (0,087 g, 0,075mmol) được bổ sung trong điều kiện sục nitơ. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 65°C và được duy trì thêm trong 1 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Chất rắn đã được tách trong khối lượng phản ứng được lọc qua Xelit. Phần dịch lọc được chiết với etyl axetat (25mL X 2) và rửa bằng nước (15mL) và dung dịch nước muối (15mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Hợp chất thô này được tinh chế bằng sắc ký nhanh (5% etyl

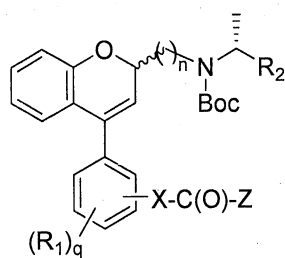
axetat trong hexan) để thu được hợp chất đề mục dưới dạng chất rắn (0,72 g, hiệu suất 85%); m/z - 467,1.

Bước 2: Metyl 5-((2*R*)-2-(((*tert*-butoxycarbonyl) ((*R*)-1-(naphthalen-1-yl) etyl) amino) metyl) chroman-4-yl)-2-flobenzoat

10% paladi trên cacbon (150mg) trong metanol (5mL) được bổ sung một cách cẩn thận vào dung dịch được khuấy chứa Hợp chất trung gian ở Bước 1 (0,7 g, 1,242mmol) trong metanol (10mL) và hỗn hợp được khuấy qua đêm dưới áp suất của bong bóng hydro. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm xelit và phần dịch lọc được cô để thu được sản phẩm thô (0,7 g, hiệu suất 100%). Hợp chất đề mục thu được dưới dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang có (các) tỷ lệ đồng phân không đối quang khác nhau; m/z -469,2 (M-100).

Các hợp chất trung gian từ 32 đến 96 được đưa ra trong Bảng 1 dưới đây được điều chế trong hai bước:

Bước 1: Tổng hợp hợp chất trung gian chromen (liên hợp C-C):



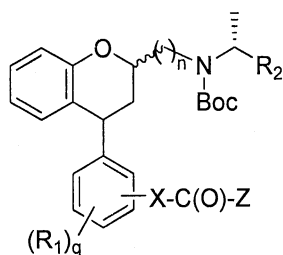
trong đó R_2 là aryl được thế hoặc không được thế; X, Z, R_1 , 'n' và 'q' là như được xác định trong bản mô tả này trên đây;

Hợp chất trung gian chromen được điều chế theo trình tự sau.

Hợp chất trung gian triflat, ví dụ, hợp chất trung gian bất kỳ trong số Hợp chất trung gian 7, Hợp chất trung gian 9 đến 11, Hợp chất trung gian 13, Hợp chất trung gian 15, Hợp chất trung gian 21, hoặc Hợp chất trung gian 24 đến 30 được hòa tan trong hỗn hợp của toluen, etanol và nước. Sau đó, axit phenyl boronic tùy ý được thế và Na_2CO_3 được bổ sung trong môi trường nito và được khuấy trong 30 phút. $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ được bổ sung trong điều kiện sục nito

vào hỗn hợp phản ứng này, sau đó được gia nhiệt đến 65°C và được duy trì thêm trong 1 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống RT và được lọc qua đệm xelit. Phần dịch lọc được chiết với etylaxetat và rửa bằng nước sau đó bằng dung dịch nước muối. Lốp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Hợp chất thô này được tinh chế thêm bằng sắc ký nhanh để thu được hợp chất đề mục.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất trung gian chroman (khử liên kết đôi):



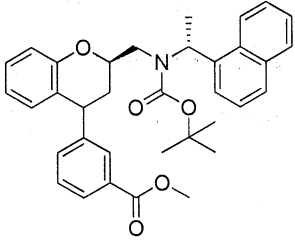
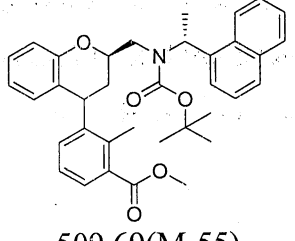
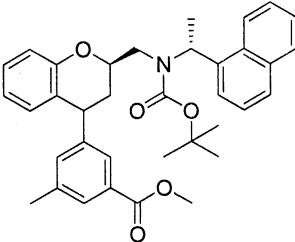
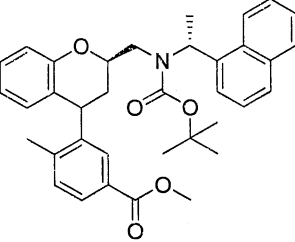
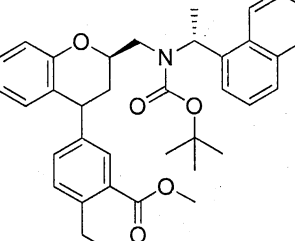
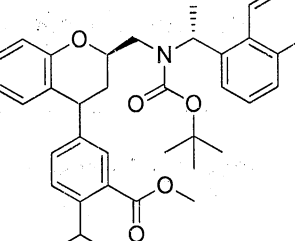
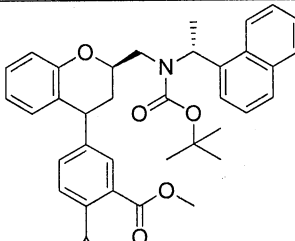
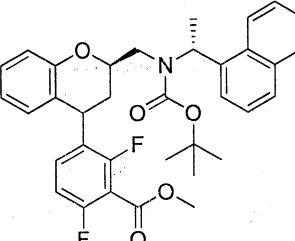
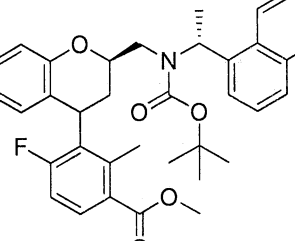
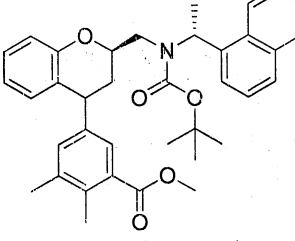
trong đó R₂ là aryl được thế hoặc không được thế; X, Z, R₁, 'n' và 'q' là như được xác định trong bản mô tả này trên đây;

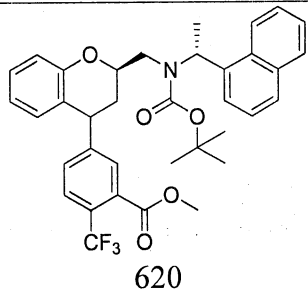
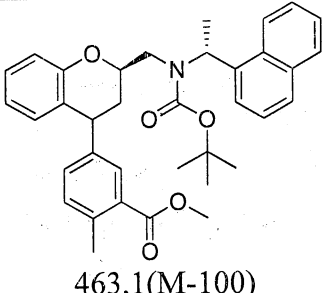
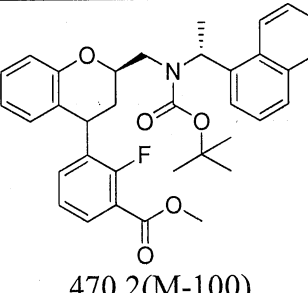
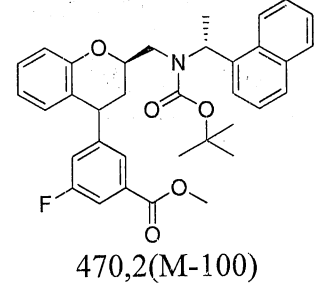
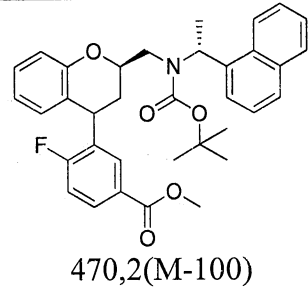
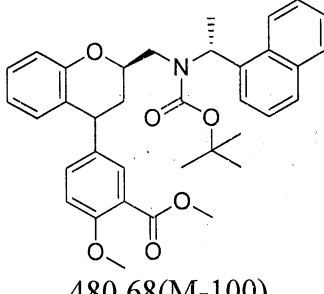
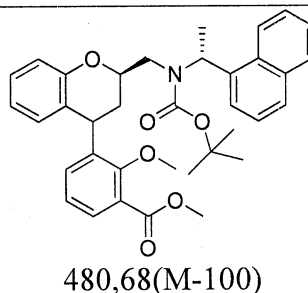
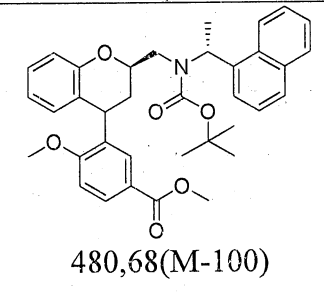
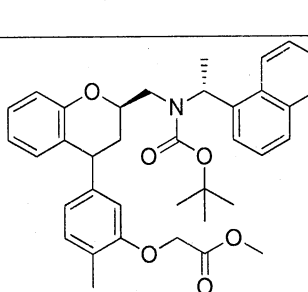
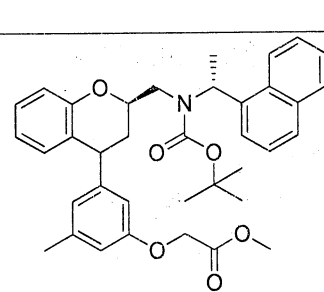
Hợp chất trung gian chroman được điều chế theo trình tự sau.

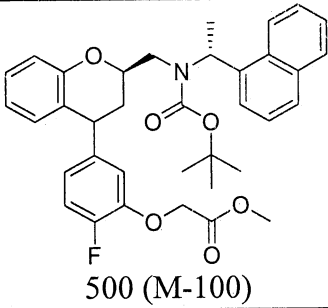
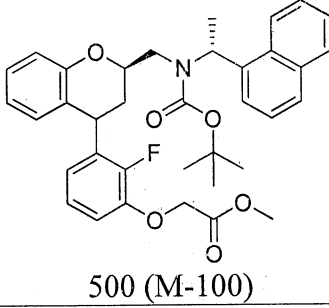
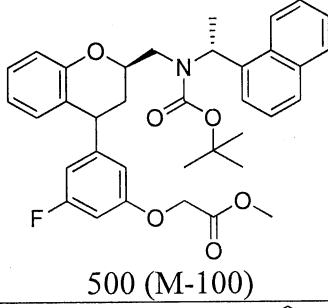
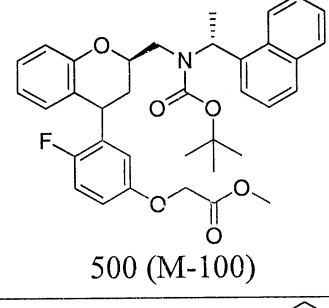
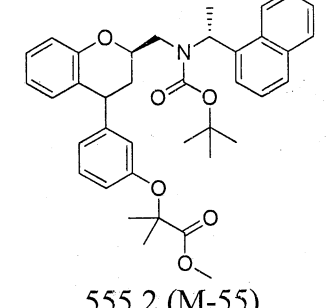
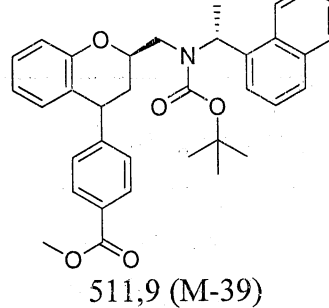
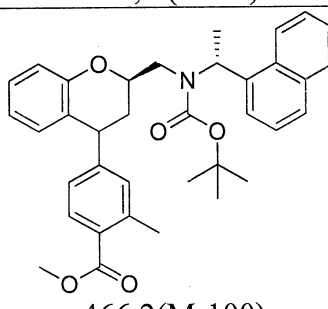
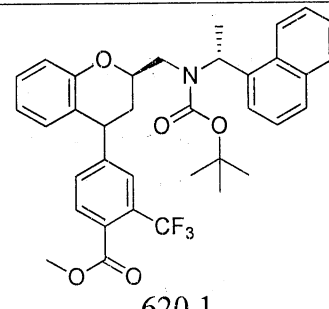
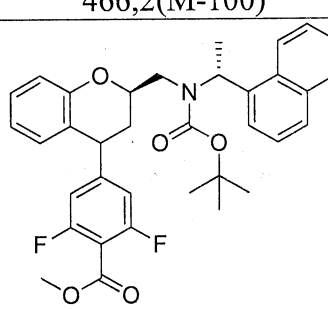
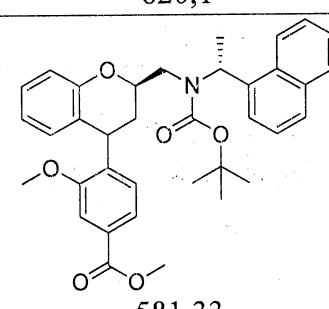
10% paladi trên cacbon trong metanol được bổ sung một cách cẩn thận vào dung dịch được khuấy chứa Hợp chất trung gian ở Bước 1 trên đây trong metanol, và hỗn hợp được khuấy qua đêm dưới áp suất của bong bóng hydro. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm xelit và phần dịch lọc được cô để thu được sản phẩm thô. Trong giai đoạn này, các hợp chất nêu trong tiêu đề của các chất đồng phân không đối quang thu được với (các) tỷ lệ đồng phân không đối quang khác nhau.

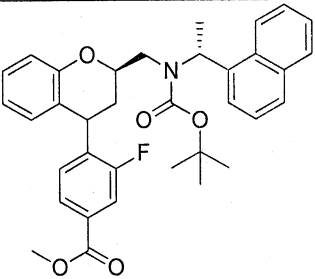
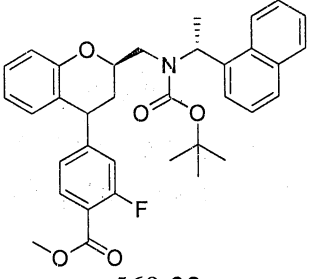
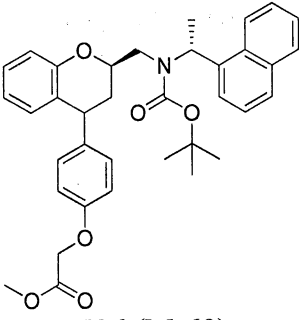
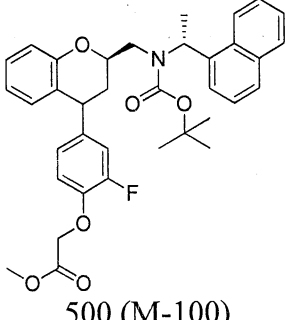
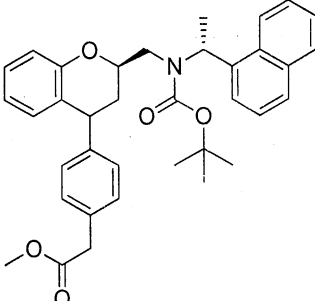
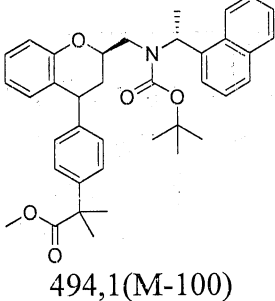
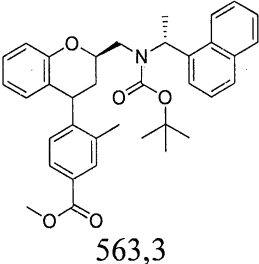
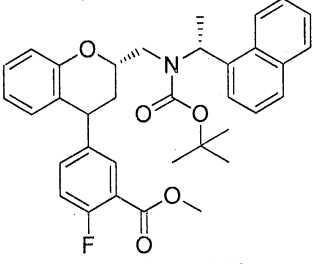
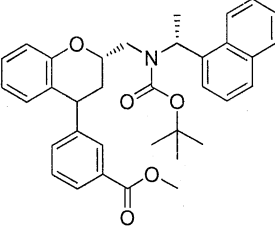
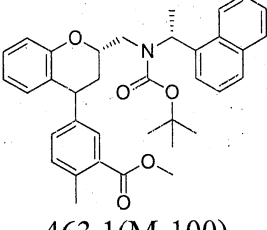
Các hợp chất trung gian từ 32 đến 96 như nêu trong Bảng 1 dưới đây thu được dưới dạng hỗn hợp đồng phân không đối quang có (các) tỷ lệ đồng phân không đối quang khác nhau bởi trình tự sau đây như được nêu ở Bước 1 và sau đó là Bước 2;

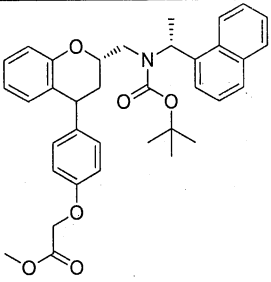
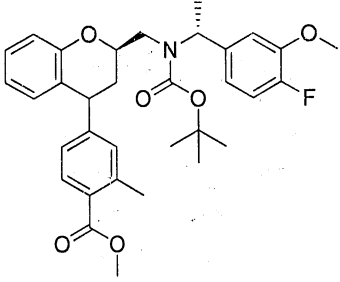
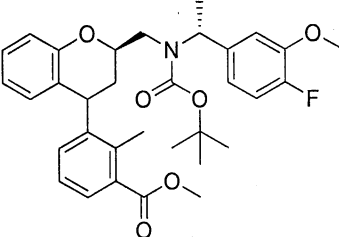
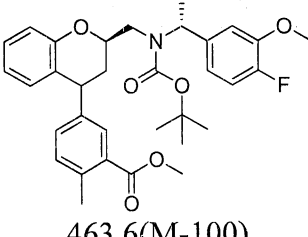
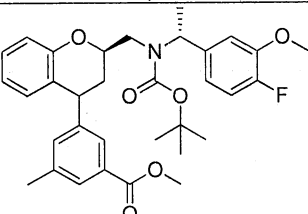
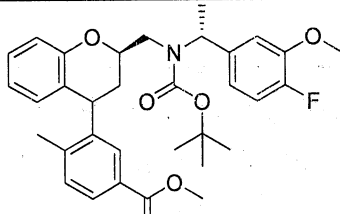
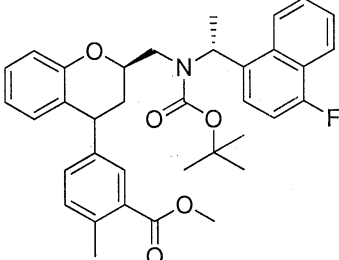
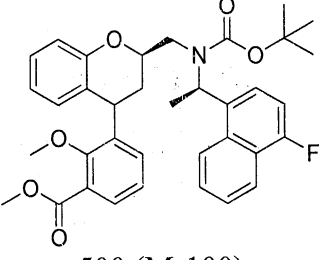
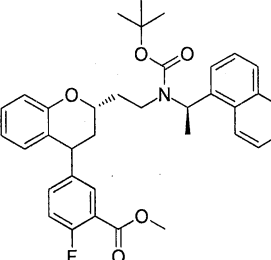
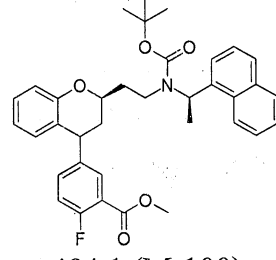
Bảng 1:

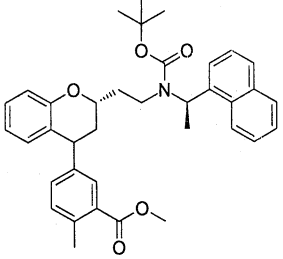
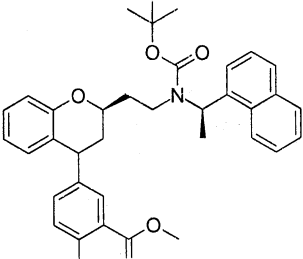
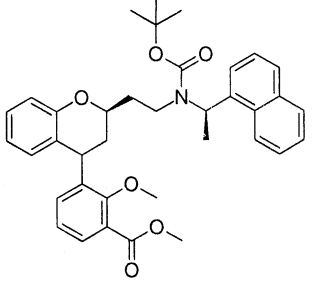
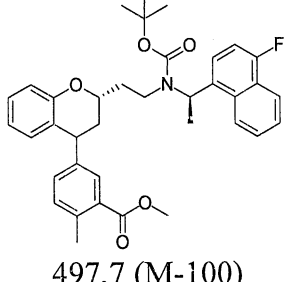
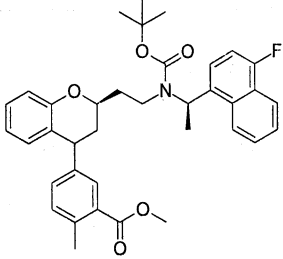
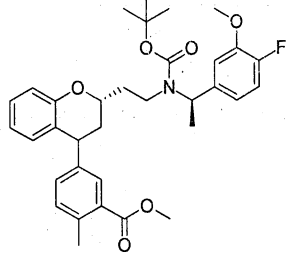
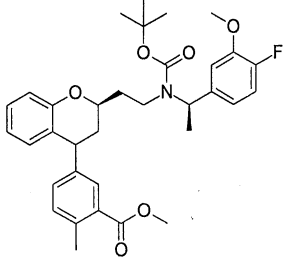
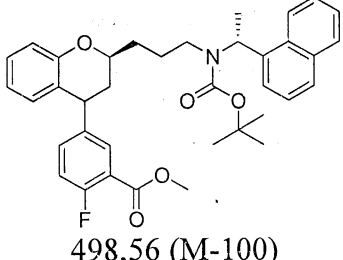
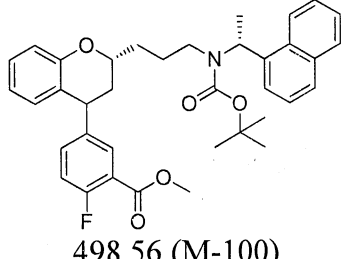
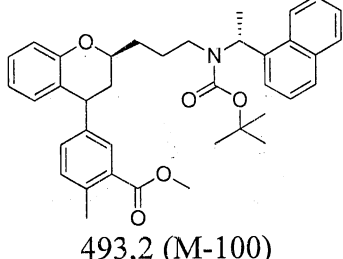
Hợp chất trung gian	Cấu trúc Khối lượng (m/z)	Hợp chất trung gian	Cấu trúc Khối lượng (m/z)
32	 452,2(M-100)	33	 509,69(M-55)
34	 509,69(M-55)	35	 509,69(M-55)
36	 479,56(M-100)	37	 594,5
38	 591,95	39	 488,1(M-100)
40	 484,2(M-100)	41	 480,1(M-100)

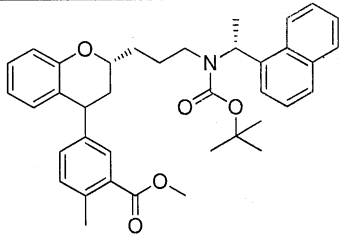
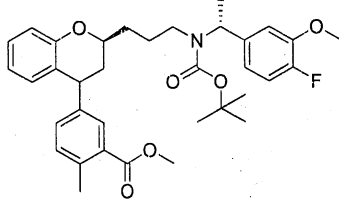
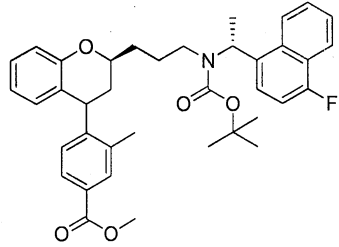
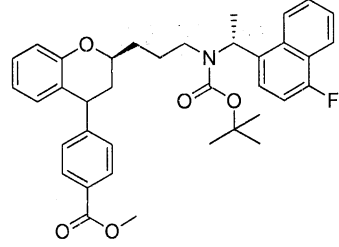
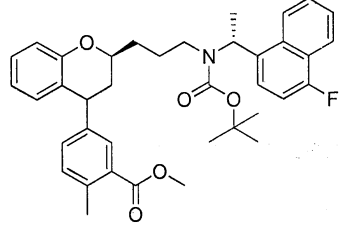
42	 620	43	 463,1(M-100)
44	 470,2(M-100)	45	 470,2(M-100)
46	 470,2(M-100)	47	 480,68(M-100)
48	 480,68(M-100)	49	 480,68(M-100)
50	 496(M-100)	51	 496,1(M-100)

52	 500 (M-100)	53	 500 (M-100)
54	 500 (M-100)	55	 500 (M-100)
56	 555,2 (M-55)	57	 511,9 (M-39)
58	 466,2 (M-100)	59	 620,1
60	 488,1 (M-100)	61	 581,33

62	 469,3(M-100)	63	 569,32
64	 526 (M-69)	65	 500 (M-100)
66	 466,1 (M-100)	67	 494,1(M-100)
68	 563,3	69	 469,2(M-100)
70	 451,7(M-100)	71	 463,1(M-100)

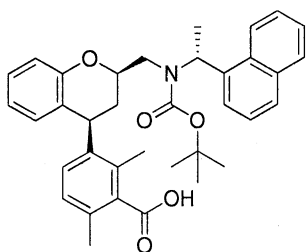
72	 526 (M-69)	73	 463,6 (M-100)
74	 463,6 (M-100)	75	 463,6 (M-100)
76	 463,6 (M-100)	77	 463,6 (M-100)
78	 484,29 (M-100)	79	 500 (M-100)
80	 484,1 (M-100)	81	 484,1 (M-100)

82	 480,1 (M-100)	83	 480,1 (M-100)
84	 495	85	 497,7 (M-100)
86	 497,7 (M-100)	87	 600 (Na+1)
88	 600 (Na+1)	89	 498,56 (M-100)
90	 498,56 (M-100)	91	 493,2 (M-100)

92	 493,2 (M-100)	93	 492,56 (M-100)
94	 511,8 (M-100)	95	 497,7 (M-100)
96	 511 (M-100)		

Hợp chất trung gian 97

Axit 3-((2*R*,4*S*)-2-(((*tert*-butoxycarbonyl)((*R*)-1-(naphthalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)-2,6-dimetyl benzoic



Bước 1: Axit 3-((*R*)-2-(((*tert*-butoxycarbonyl)((*R*)-1-(naphthalen-1-yl)etyl)amino)metyl)-2*H*-chromen-4-yl)-2,6-dimetylbenzoic

Hợp chất trung gian 7 (0,32g, 0,57mmol) được hòa tan trong toluen (5mL), ethanol (5mL) và nước (0,5mL), sau đó axit (3-((benzyloxy)cacbonyl)-2,4-dimetylphenyl)boronic (0,2 g, 0,57mmol) và Na₂CO₃ (0,18 g, 1,7mmol) được bổ sung trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30

phút sau đó được bổ sung Pd (Ph₃P)₄ (0,03 g, 0,028mmol) trong điều kiện sục nito. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 65°C và được duy trì thêm trong 1 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống RT và được lọc qua Xelit. Phần dịch lọc được chiết với etyl axetat (25mL X 2) và rửa bằng nước (15mL) và dung dịch nước muối (15mL). Lốp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (5% etyl axetat trong hexan) để thu được hợp chất đề mục dưới dạng chất rắn (0,25 g, hiệu suất 67,3%); m/z- 654,7.

Bước 2: Axit 3-((2*R*,4*S*)-2-(((*tert*-butoxycarbonyl)((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino) methyl)chroman-4-yl)-2,6-dimethylbenzoic

10% paladi trên cacbon (40mg) trong metanol (5mL) được bổ sung một cách cẩn thận vào dung dịch được khuấy chứa Hợp chất trung gian ở Bước 1 trên đây (0,25 g, 0,38mmol) trong metanol (5mL) và hỗn hợp được khuấy qua đêm dưới áp suất của bong bóng hydro. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm xelit và phần dịch lọc được cô để thu được sản phẩm thô (0,15 g, hiệu suất 69,6%) m/z-465,9(M-100). Hai chất đồng phân không đối quang được tách bằng sử dụng phương pháp HPLC điều chế không đối xứng sau đây. Phương pháp tách: LUX AMYLOSE-2, 250 x 4,6 5u; Pha động: A: Hexan/IPA (9:1, 0,1% TFA), A=100% theo thể tích.

Các Hợp chất trung gian từ 98 đến 101 như nêu trong Bảng 2 dưới đây được điều chế theo quy trình tương tự như được nêu ở Bước 1 và sau đó là Bước 2 của Hợp chất trung gian 97 trong hai bước, theo đó, bước thứ nhất của phản ứng liên hợp C-C được tiến hành theo quy trình tương tự như được nêu ở Bước 1 của Hợp chất trung gian 97 bằng cách sử dụng Hợp chất trung gian 15, Hợp chất trung gian 21, Hợp chất trung gian 24 hoặc Hợp chất trung gian 27 và axit (3-((benzyloxy)carbonyl)-2,4-dimethyl phenyl) boronic. Trong giai đoạn này, các hợp chất nêu trong tiêu đề của các chất đồng phân không đối quang thu được với (các) tỷ lệ đồng phân không đối quang khác nhau.

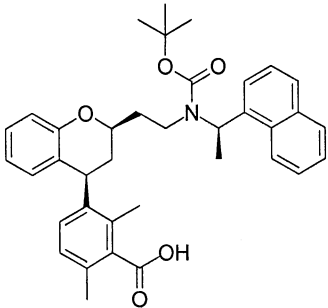
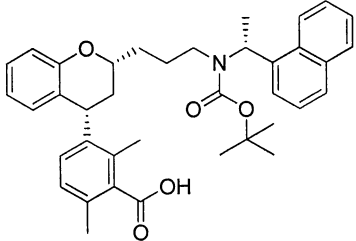
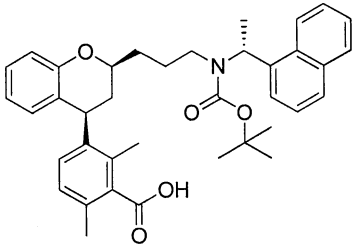
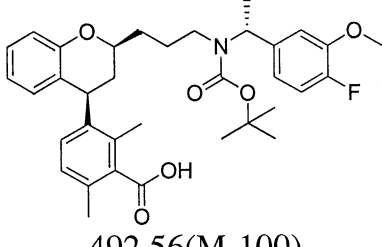
Tiếp theo, hai chất đồng phân không đối quang của Hợp chất trung gian 98 được tách bằng sử dụng HPLC điều chế không đối xứng .

Phương pháp tách: CHIRAL PAK IC, 250 x 4,6 5u; Pha động: A= Hexan/IPA (90: 10, % theo thể tích, 0,1%DEA), B=EtOH A: B 80/20% theo thể tích.

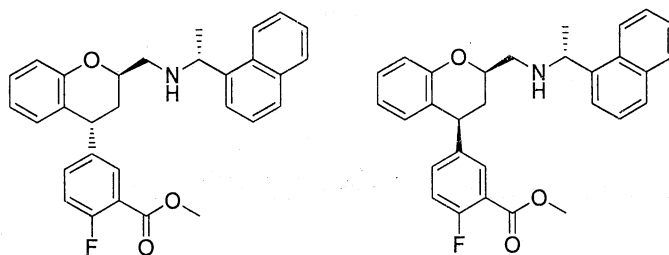
Tương tự, hai chất đồng phân không đối quang của Hợp chất trung gian 99 đến Hợp chất trung gian 101 được tách bằng sử dụng HPLC điều chế không đối xứng.

Phương pháp tách: CELLULOSE-1 250 x 4,6 5u; Pha động: A: Hexan/IPA (9:1, 0,1% TFA) B=IPA A=100% theo thể tích.

Bảng 2:

Hợp chất trung gian	Cấu trúc Khối lượng(m/z)	Hợp chất trung gian	Cấu trúc Khối lượng(m/z)
98	 479,7(M-100)	99	 493,5(M-100)
100	 493,5(M-100)	101	 492,56(M-100)

Ví dụ 1a, 1b



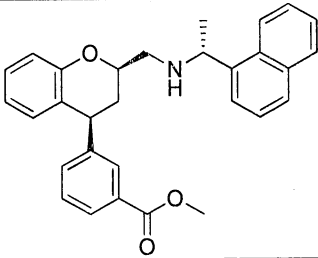
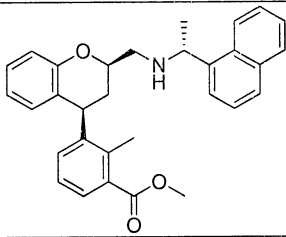
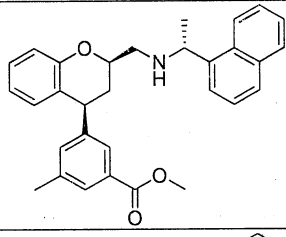
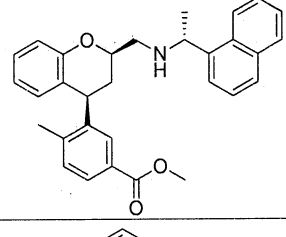
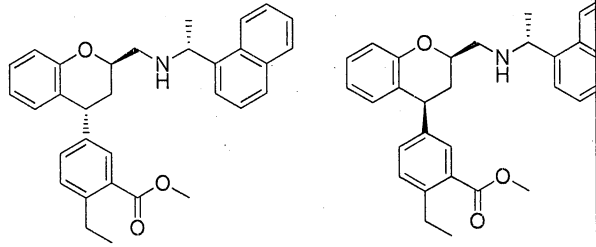
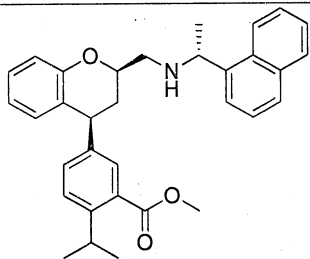
Hợp chất trung gian 31(0,35g, 0,614mmol) được hòa tan trong diclometan (DCM) (5mL) và metanol HCl (10mL, 3N) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Phản ứng được làm bay hơi dưới áp suất giảm sau đó được bổ sung dung dịch Na_2CO_3 bão hòa (10mL). Hỗn hợp được chiết với etyl axetat (10mL X 2) và rửa bằng nước (5mL X 2) sau đó là dung dịch nước muối (5mL), được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này được tinh chế thêm bằng sắc ký nhanh (15% etyl axetat trong hexan) để thu được các chất đồng phân không đối quang. Tiếp theo, các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng HPLC điều chế không đối xứng để thu được hợp chất của Ví dụ 1a 30 mg (ở nhiệt độ trong phòng 4,79 phút) và hợp chất của Ví dụ 1b 100 mg (ở nhiệt độ trong phòng 9,65 phút); m/z -470,1.

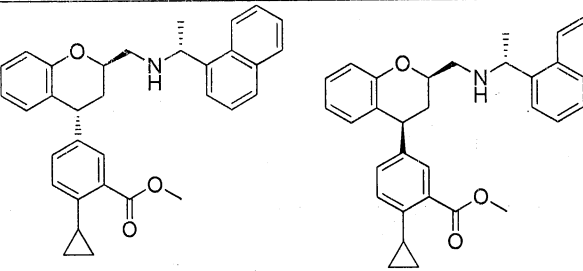
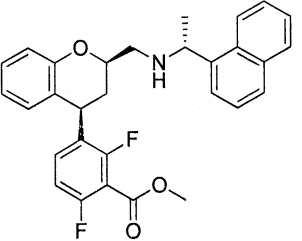
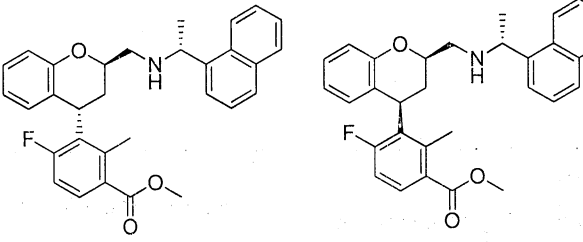
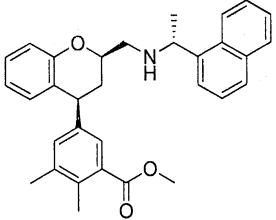
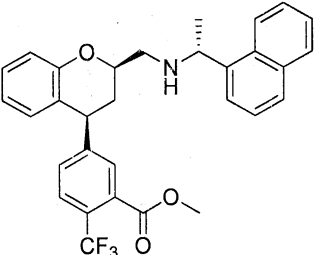
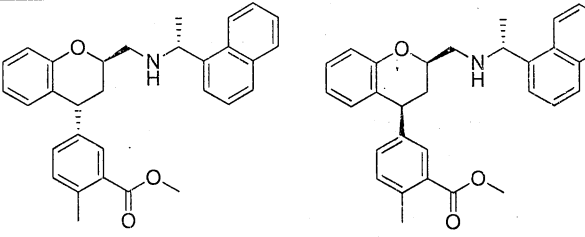
Phương pháp tách: CHIRAL IA 250 x 4,6 5u; Pha động: A= (n-Hexan/IPA, 90/10, 0,1%DEA), B=IPA, A: B = 70 /30 % theo thể tích.

Các Ví dụ từ 2 đến 44 được đưa ra trong Bảng 3 dưới đây được điều chế theo quy trình khử bảo vệ tương tự như được nêu trong Ví dụ 1a,1b bằng cách đi từ Hợp chất trung gian 32 đến 72, Hợp chất trung gian 78 hoặc Hợp chất trung gian 79 tương ứng sử dụng metanol HCl.

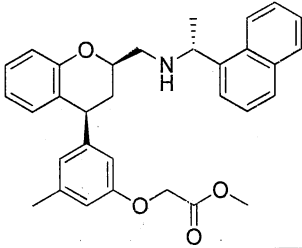
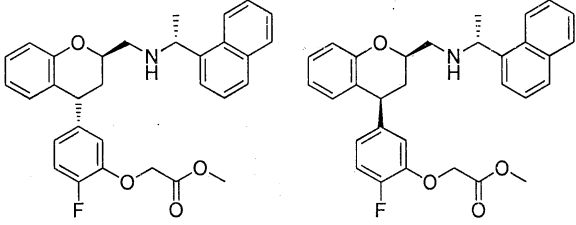
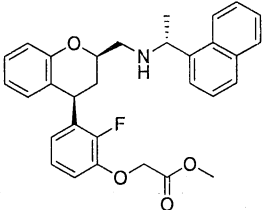
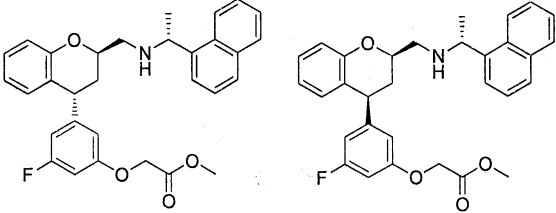
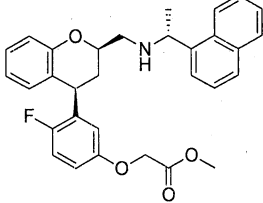
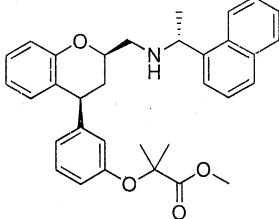
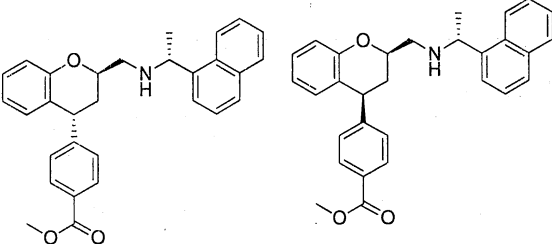
Hai chất đồng phân không đối quang của các Ví dụ 2 đến 44 được tách bằng cách sử dụng phương pháp HPLC điều chế không đối xứng tương tự như được nêu trong Ví dụ 1a,1b.

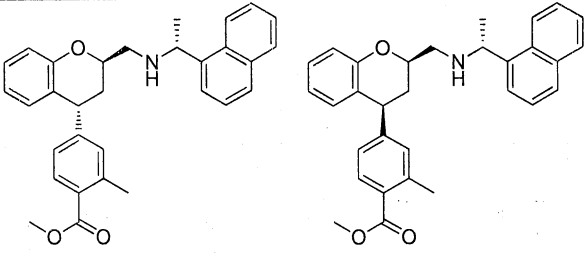
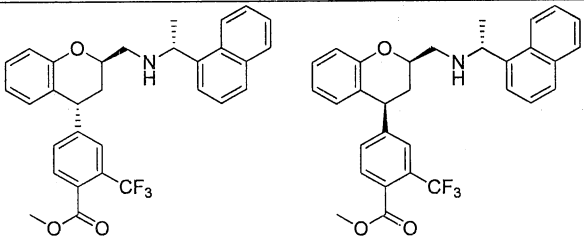
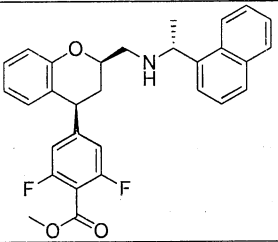
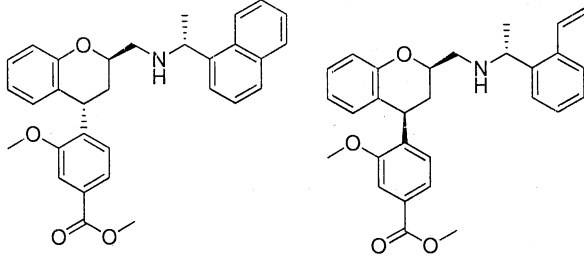
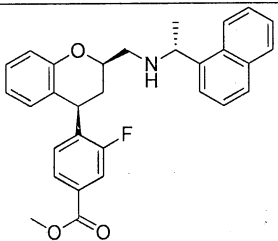
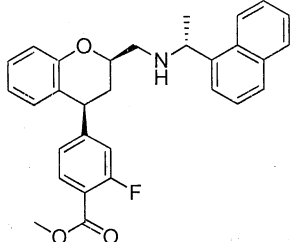
Bảng 3:

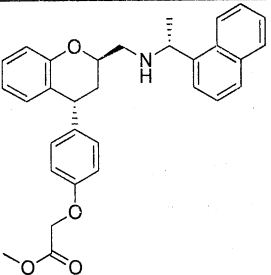
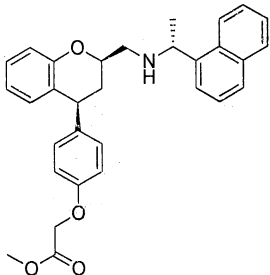
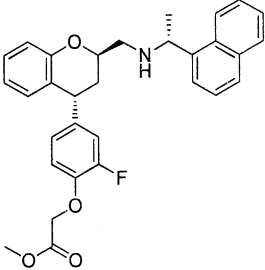
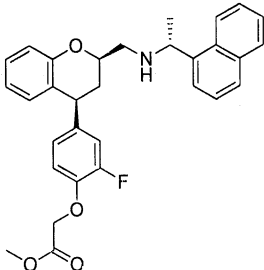
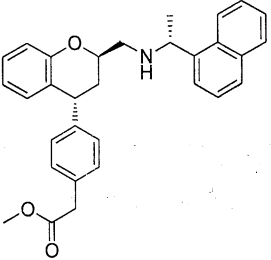
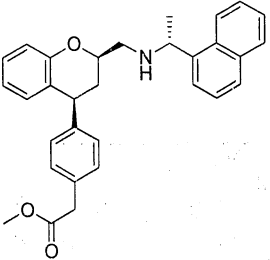
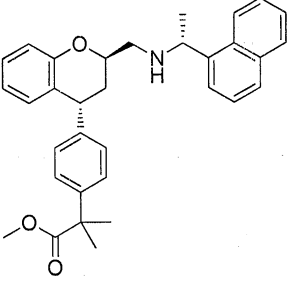
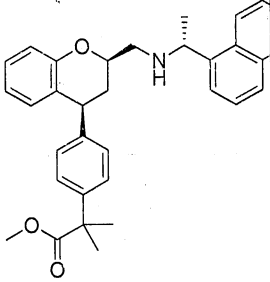
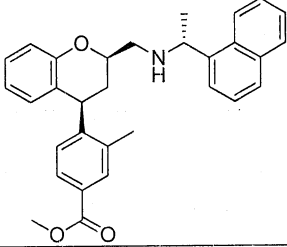
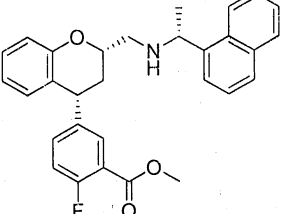
Ví dụ số	Hợp chất trung gian số	Cấu trúc	Khối lượng (m/z)
2	32		452,2
3	33		465,61
4	34		465,6
5	35		465,61
6a,6b	36		480,1
7	37		494,5

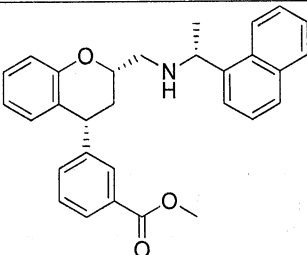
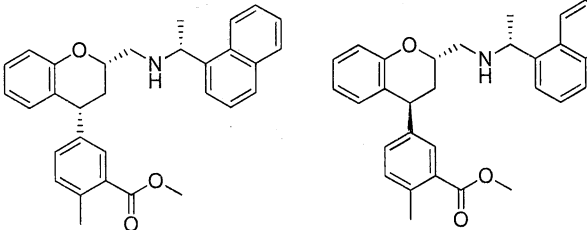
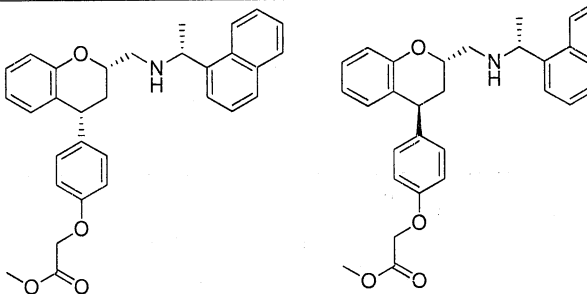
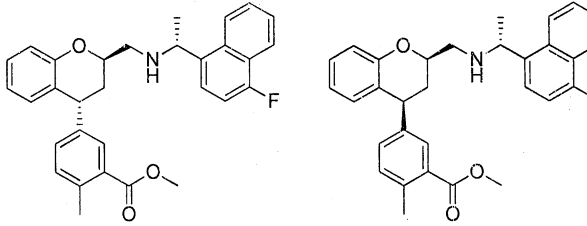
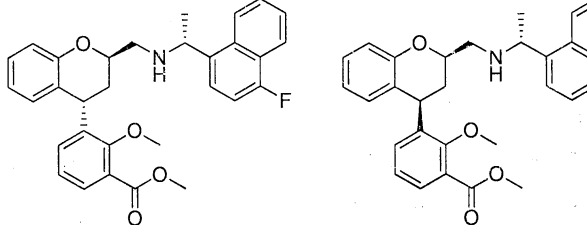
8a,8b	38		491,9
9	39		487,73
10a,10b	40		484,1
11	41		480,1
12	42		520,1
13a,13b	43		465,61

14	44		470,1
15	45		470,36
16	46		470,1
17	47		482,1
18a,18b	48		482
19	49		482,1
20	50		496,1

21	51		496
22a,22b	52		500
23	53		500,1
24a,24b	54		500
25	55		500
26	56		524,57
27a,27b	57		451,6

28a,28b	58		465,61
29a,29b	59		520,44
30	60		488,1
31a, 31b	61		481,86
32	62		469,9
33	63		470

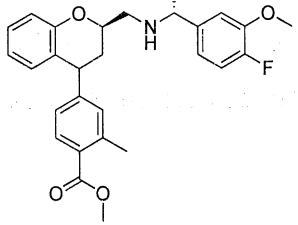
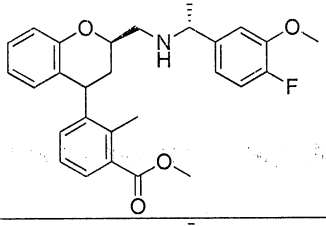
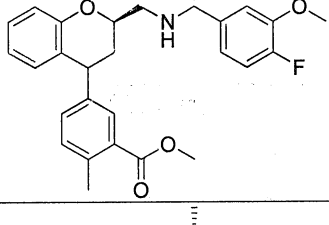
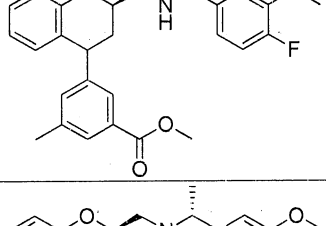
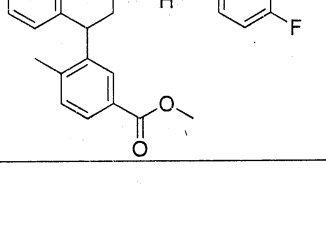
34a,34b	64	 	482,2
35a,35b	65	 	500
36a,36b	66	 	466,1
37a,37b	67	 	494,1
38	68		465,6
39	69		470,1

40	70		452,2
41a,41b	71		465,61
42a,42b	72		482,2
43a,43b	78		484,3
44a,44b	79		500,43

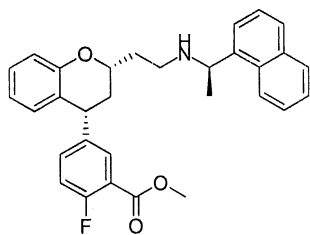
Các Ví dụ 45 đến 49 được đưa ra trong Bảng 4 dưới đây được điều chế theo quy trình khử bảo vệ tương tự như được nêu trong Ví dụ 1a,1b bằng cách đi từ Hợp chất trung gian 73 đến 77 tương ứng sử dụng metanol HCl. Các ví dụ này thu được với độ tinh khiết đồng phân đối ảnh lớn hơn 90 % và được sử

dùng trực tiếp cho quy trình thủy phân este mà không cần phân tách bởi HPLC không đối xứng.

Bảng 4:

Ví dụ số	Hợp chất trung gian số	Cấu trúc	Khối lượng (m/z)
45	73		463,5
46	74		463,5
47	75		463,5
48	76		463,5
49	77		463,5

Ví dụ 50



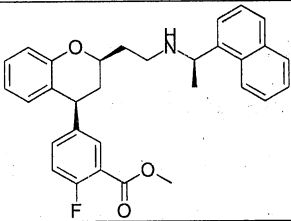
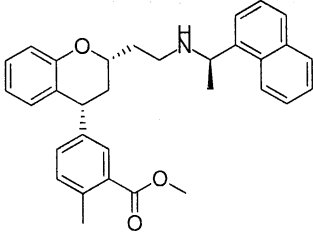
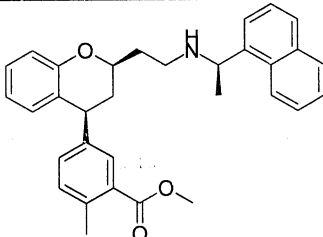
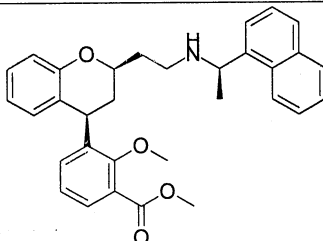
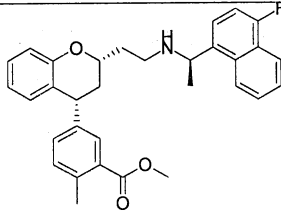
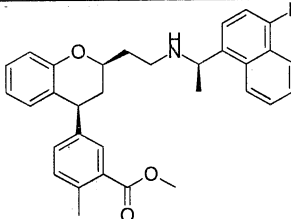
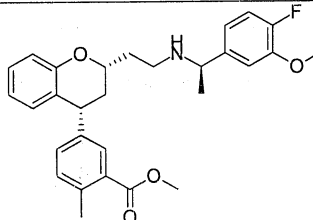
Hợp chất trung gian 80 (0,3g, 0,514mmol) được hòa tan trong DCM (10mL) và metanol / HCl (3mL, 3N). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 40°C qua đêm. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Phản ứng được làm bay hơi dưới áp suất giảm sau đó được bổ sung dung dịch Na_2CO_3 bão hòa (5mL). Hỗn hợp được chiết với etyl axetat (10mLx2) và rửa bằng nước (5mLx2) sau đó là dung dịch nước muối (5mL), được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này được tinh chế thêm bằng sắc ký nhanh (15% etyl axetat trong hexan) để thu được các chất đồng phân không đối quang của hợp chất đề mục (190mg, 76 %). m/z – 498. Tương tự, các chất đồng phân không đối quang này được tách bằng phương pháp HPLC điều chế không đối xứng tương tự như được nêu trong Ví dụ 1a, 1b để thu được hợp chất của Ví dụ 50 (80 mg); m/z : 484,3.

Các Ví dụ 51 đến 66 được đưa ra trong Bảng 5 dưới đây được điều chế theo quy trình khử bảo vệ tương tự như được nêu trong Ví dụ 50 bằng cách đi từ hợp chất bất kỳ trong số các Hợp chất trung gian 81 đến 96 sử dụng metanol HCl. Tương tự, các chất đồng phân không đối quang của Ví dụ 51 đến 53 và 59 đến 66 được tách bằng HPLC điều chế không đối xứng.

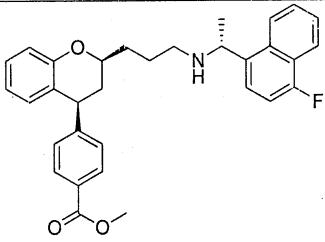
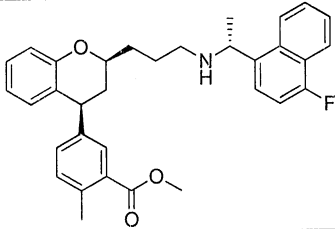
Phương pháp: CHIRAL IA 250 x 4,6, 5 μ ; Pha động: A= (n-Hexan/IPA, 90/10, 0,1%DEA) B=IPA, A: B = 70 /30 % theo thể tích.

Các chất đồng phân không đối quang của Ví dụ 54 đến 58 cũng được tách bằng phương pháp HPLC điều chế không đối xứng. Phương pháp: CHIRAL PAK ID: 250mm x 4,6,5 μ ; Pha động: A=n-hexan IPA (90/10 % theo thể tích, 0,1 %DEA) B=IPA, A: B=95/5 % theo thể tích.

Bảng 5:

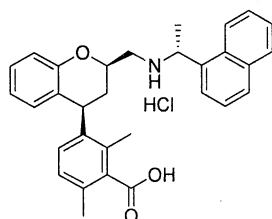
Ví dụ số	Hợp chất trung gian số	Cấu trúc	Khối lượng (m/z)
51	81		484,3
52	82		480,05
53	83		480
54	84		481,51
55	85		497,8
56	86		497,8
57	87		478,48

58	88		478,48
59	89		498,49
60	90		498,49
61	91		494
62	92		494
63	93		492,49
64	94		512,56

65	95		498
66	96		512

Ví dụ 67

Hydroclorua của axit 2,6-dimetyl-3-((2*R*, 4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphthalen-1-yl)ethyl) amino) metyl) chroman-4-yl) benzoic



Hợp chất trung gian 97 (0,45 g, 0,795mmol) được hòa tan trong DCM (10mL) và ete HCl (10mL) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Phản ứng được làm bay hơi dưới áp suất giảm.

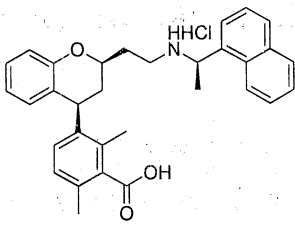
Chất rắn thu được được rửa bằng dietyl ete (2mL) sau đó là *n*-pentan (2mL), được làm khô để thu được muối hydroclorua tương ứng (0,32 g, hiệu suất 85 %).

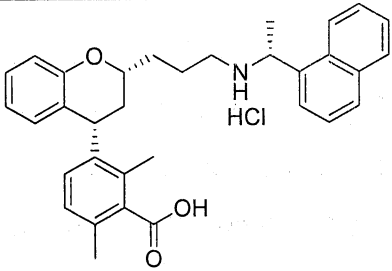
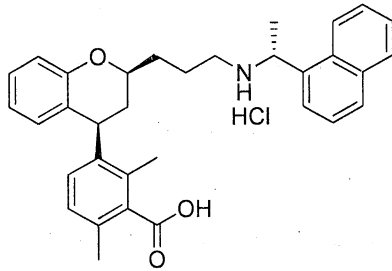
m/z : 466,1; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 13,21 (bs, 1H), 9,80 (bs, 1H), 9,48 (bs, 1H), 8,30 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,05 (m, 3H), 7,68-7,60 (m, 3H), 7,15 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 6,82-6,78 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 6,54 (m,1H), 5,47-5,46 (m, 1H) 4,66 (m, 1H), 4,51 (m,

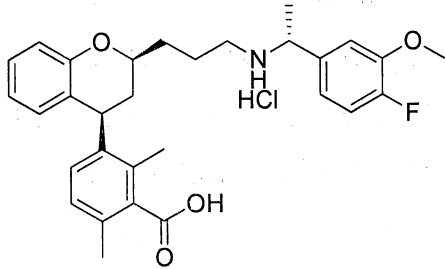
1H), 3,34 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,85 (m, 1H), 1,75 (d, $J=6,8$ Hz, 3H).

Các Ví dụ 68 đến 71 được đưa ra trong Bảng 6 dưới đây được điều chế theo quy trình khử bảo vệ tương tự như được nêu trong Ví dụ 67 bằng cách đi từ Hợp chất trung gian 98 đến 101 tương ứng sử dụng ete HCl.

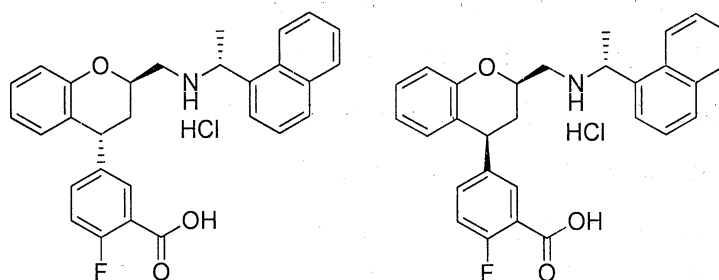
Bảng 6:

Ví dụ số	Hợp chất trung gian số	Cấu trúc	Khối lượng (m/z)
68	98	hydroclorua của axit 2,6-dimetyl-3-((2R,4S)-2-(2-(((R)-1-(naphthalen-1-yl)ethyl)amino) ethyl)chroman-4-yl) benzoic  ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,2 (bs, 1H), 9,60 (bs, 1H), 9,20 (bs, 1H), 8,27-8,25 (d, $J=8,4$Hz, 1H), 8,03-8,00 (m, 2H), 7,83-7,81 (d, $J=7,6$Hz, 1H), 7,66-7,58 (m, 3H), 7,07-7,00 (m, 2H), 6,76-6,69 (m, 3H), 6,60-6,50 (m, 1H) 5,43-5,40 (m, 1H), 4,50-4,10 (m, 1H), 4,31-4,26 (m, 1H), 3,32-3,20 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,09-2,07 (m, 3H), 1,80-1,68 (m, 4H).	480,1
69	99	hydroclorua của axit 2,6-dimetyl-3-((2R,4R)-2-(3-(((R)-1-(naphthalen-1-yl)ethyl)amino) propyl)chroman-4-yl) benzoic	494,1

		 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13,20 (bs, 1H), 9,82 (bs, 1H), 9,25 (bs, 1H), 8,28 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,03-7,98 (m, 3H), 7,65-7,58 (m, 3H), 7,05-6,98 (m, 2H), 6,77-6,70 (m, 2H), 6,54 -6,38 (m, 2H), 5,33 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,74-1,64 (m, 6H).	
70	100	hydroclorua của axit 2,6-dimetyl-3-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-2-(3-(((<i>R</i>)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino) propyl)chroman-4-yl) benzoic  ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13,20 (bs, 1H), 9,58(bs, 1H), 9,13 (bs, 1H), 8,28 (d, $J=8,4$Hz, 1H), 8,00 (t, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,93 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,65-7,58 (m, 3H), 7,07 -6,99 (m, 2H), 6,78-6,66 (m, 3H), 6,55-6,49 (m, 1H), 5,34 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,92	494,1

		(m, 2H), 1,73-1,68 (m, 6H).	
71	101	hydroclorua của axit 3-((2S,4S)-2-(3-(((R)-1-(4-fluor-3-metoxyphenyl)ethyl) amino) propyl)chroman-4-yl)-2,6-dimetylbenzoic  ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 13,39 (bs, 1H), 9,40 (bs, 1H), 9,18 (bs, 1H), 7,53 (dd <i>J</i>=8,4Hz & <i>J</i>=1,6Hz 1H), 7,30-7,25 (dd, <i>J</i>=11,2 Hz & <i>J</i>=8,4 Hz, 1H), 7,12-6,99 (m, 3H), 6,80-6,71 (m, 3H), 6,50-6,48 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,36 (q, <i>J</i>=6,4 Hz, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,94-2,87 (m, 1H), 2,71-2,66 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,07 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,72-1,67 (m, 4H), 1,55 (d <i>J</i>=6,8 Hz, 3H).	492,42

Ví dụ 72a, 72b



Lithi hydroxit hydrat (0,025g, 1,07mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất của Ví dụ 1a (0,1g, 0,21mmol) trong metanol (5mL), THF

(5mL) và nước (0,5mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C và được duy trì thêm trong 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không sau đó được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C và được axit hóa bằng dung dịch HCl loãng [pH=3 đến 4]. Chiết sản phẩm với etyl axetat (10mL X 2), rửa bằng nước (5mL X 2) sau đó là dung dịch nước muối (5mL), làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không để thu được chất rắn.

Điều chế muối hydroclorua:

Ete HCl (2mL) được bổ sung vào hợp chất trên đây và được khuấy trong 10 phút. Sau đó, dung môi được loại bỏ và chất rắn thu được được rửa bằng dietyl ete (2mL) sau đó là *n*-pentan (2mL), được làm khô để thu được muối hydroclorua tương ứng (0,08 g, hiệu suất 82 %).

m/z- 456,1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,30 (bs, 1H), 9,65 (bs, 1H), 9,20 (bs, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,02-7,98 (m, 2H), 7,90 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,65-7,59 (m, 3H), 7,46-7,44 (m, 1H), 7,34-7,22 (m, 3H), 6,99-6,89 (m, 3H), 5,40 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,24 -4,22 (m, 1H), 3,40-3,30 (m, 1H), 3,06-3,04 (m, 1H), 2,12-2,04 (m, 1H), 2,00-1,96 (m, 1H), 1,68 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Tương tự, Ví dụ 72b được điều chế từ Ví dụ 1b bằng cách sử dụng quy trình trên đây.

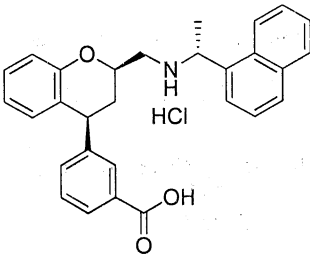
m/z-456,1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,30 (bs, 1H), 9,76 (bs, 1H), 9,36 (bs, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,05 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,97 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,68-7,61 (m, 4H), 7,46-7,44 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,17 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,83 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,47 (m, 1H), 4,64-4,62 (m, 1H), 4,39-4,35 (m, 1H), 3,30-3,24 (m, 2H), 2,25-2,20 (m, 1H), 2,08-1,89 (m, 1H), 1,75 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H)

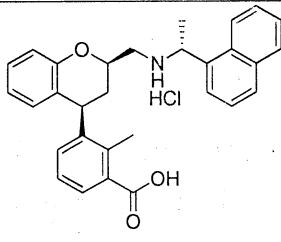
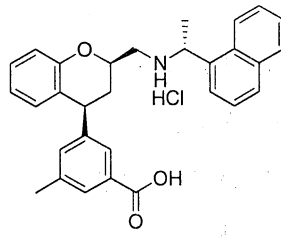
Các Ví dụ 73 đến 120 được đưa ra trong Bảng 5 dưới đây được điều chế theo quy trình thủy phân este tương tự như được nêu trong Ví dụ 72a, 72b bằng cách sử dụng hợp chất este thích hợp của Ví dụ 2 đến 49;

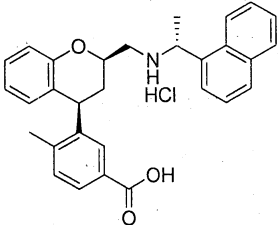
Tiếp theo, muối HCl của các hợp chất amino này được điều chế theo quy trình muối hydroclorua tương tự như được nêu trong Ví dụ 72a, 72b;

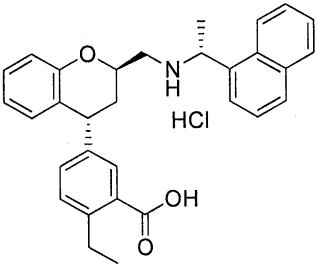
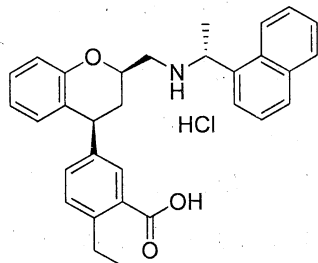
Các chất đồng phân không đối quang của Ví dụ 114 đến 118 được tạo thành trong hơn 90% chất đồng phân được tinh chế bằng phương pháp tái kết tinh.

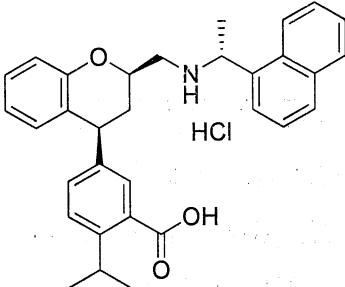
Bảng 7:

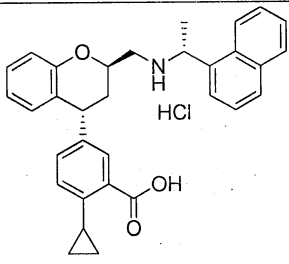
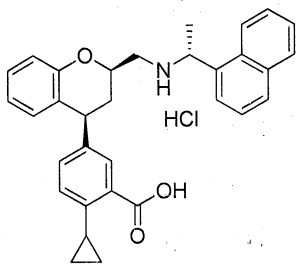
Ví dụ số	Ví dụ Este số	Cấu trúc	Khối lượng (m/z)
73	2	hydroclorua của axit 3-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naphthalen-1-yl)ethyl)amino) methyl) chroman-4-yl) benzoic  ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12,99 (bs, 1H), 9,77 (bs, 1H), 9,38 (bs, 1H), 8,27 (d, <i>J</i>=8,4Hz, 1H), 8,05-7,96 (m, 3H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,74-7,61 (m, 4H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,15 (t, <i>J</i>=8,0 Hz, 1H), 6,90 (d, <i>J</i>= 8,4Hz, 1H), 6,82 (t, <i>J</i>=7,6Hz, 1H), 6,56 (d, <i>J</i>=7,6Hz, 1H), 5,48-5,46 (m, 1H), 4,66-4,62 (m, 1H), 4,39-4,35 (m, 1H), 3,40-3,24 (m, 2H), 2,27-2,22 (m, 1H), 2,00-1,91 (m, 1H), 1,75 (d, <i>J</i>= 6,8 Hz, 3H).	437,73
74	3	hydroclorua của axit 2-metyl-3-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naphthalen-1-yl)ethyl) amino)metyl)chroman-4-yl) benzoic	451,6

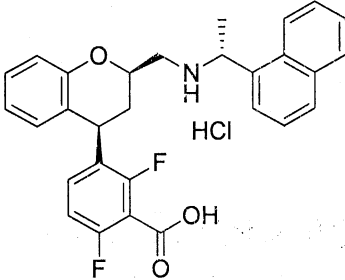
		 ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12,89 (bs, 1H), 9,87 (bs, 1H), 9,54 (bs, 1H), 8,30 (d, <i>J</i>=8,4Hz, 1H), 8,04-8,00 (m, 3H), 7,70-7,48 (m, 4H), 7,18-7,12 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 6,90 (d, <i>J</i>=8,0Hz, 1H), 6,82 (t, <i>J</i>=7,2 Hz, 1H), 6,53 (m, 1H), 5,46-5,44 (m, 1H), 4,69-4,66 (m, 2H), 3,40-3,37 (m, 1H), 3,29-3,22 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,26-2,19 (m, 1H), 1,95-1,93 (m, 1H), 1,75 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H).	
75	4	hydroclorua của axit 3-metyl-5-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naphthalen-1-yl)etyl) amino) metyl)chroman-4-yl) benzoic  ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,91(bs, 1H), 9,96 (bs, 1H), 9,53 (bs, 1H), 8,30 (d, <i>J</i>=8,4 Hz, 1H), 8,02 (t, <i>J</i>=7,2 Hz, 3H), 7,68-7,59 (m, 4H), 7,54 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,14 (t, <i>J</i>=7,6 Hz, 1H), 6,88 (d, <i>J</i>=7,6 Hz, 1H), 6,79 (t, <i>J</i>=7,6 Hz, 1H), 6,57 (d, <i>J</i>=7,6 Hz, 1H), 5,50-5,45 (m, 1H), 4,68-4,63 (m, 1H), 4,33-4,28 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,22-3,16 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,26-2,22 (m, 1H), 1,95-1,92 (m, 1H), 1,76 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H).	452,1

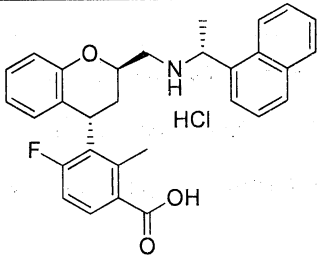
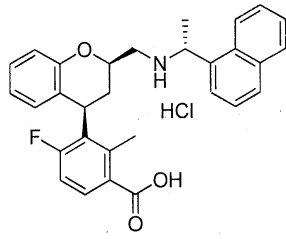
76	5	hydroclorua của axit 4-metyl-3-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naphthalen-1-yl)etyl) amino) metyl)chroman-4-yl) benzoic  ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 12,80 (bs, 1H), 9,90 (bs, 1H), 9,48 (bs, 1H), 8,27 (d, <i>J</i>=8,4Hz, 1H), 8,04-8,01 (m, 3H), 7,72-7,59 (m, 4H), 7,49-7,39 (m, 2H), 7,15 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (d, <i>J</i> = 8,4Hz, 1H), 6,80 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,53 (d, <i>J</i>=7,2 Hz, 1H), 5,48 -5,44 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,58-4,54 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,21-3,17 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,26 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,77 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H).	451,6
----	---	---	-------

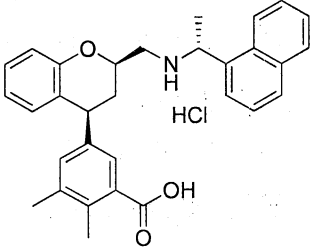
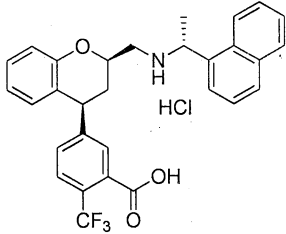
77a,	6a	hydroclorua của axit 2-etyl-5-((2R,4R)-2-(((R)-1-(naphthalen-1-yl)etyl) amino) metyl)chroman-4-yl) benzoic  ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 12,85 (bs, 1H), 9,47 (bs, 1H), 9,26 (bs, 1H), 8,23-8,21 (d, <i>J</i>= 8,4Hz, 1H), 7,99-7,90 (m, 2H), 7,88-7,86 (d, <i>J</i>=6,8Hz, 1H), 7,70-7,59 (m, 3H), 7,39-7,38 (d, <i>J</i>=2Hz, 1H), 7,27-7,20 (m, 2H), 7,12-7,10 (m, 1H), 6,97-6,87 (m, 3H), 5,46-5,38 (m, 1H), 4,32-4,31 (m, 1H), 4,14-4,12 (m, 1H), 3,38-3,34 (m, 1H), 3,20-3,19 (m, 1H), 2,87-2,64 (q, 2H), 2,08-1,90 (m, 2H), 1,69-1,67 (d, <i>J</i>= 6,8Hz, 3H), 1,16-1,13 (t, 3H).	466,1
77b	6b	hydroclorua của axit 2-etyl-5-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naphthalen-1-yl)etyl) amino) metyl)chroman-4-yl) benzoic  ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 12,80 (bs, 1H), 9,64 (bs, 1H), 9,28 (bs, 1H), 8,29-8,27 (d, <i>J</i>= 8,4Hz, 1H), 8,05 -8,01 (t, <i>J</i>= 7,2Hz, 2H), 7,95 -7,93 (d, <i>J</i>=	

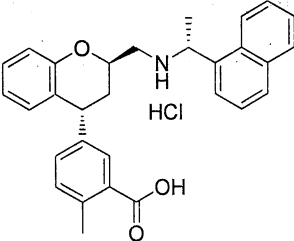
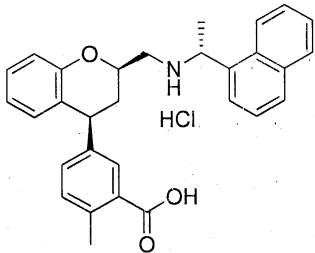
		7,2Hz, 1H), 7,70 -7,58 (m, 4H), 7,29 (s, 2H), 7,16-7,13 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 6,89-6,87 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 6,83-6,79 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 6,59-6,57 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 5,48 -5,47 (m, 1H), 4,63-4,61 (m, 1H), 4,32-4,28 (m, 1H), 3,30-3,28 (m, 2H), 2,92-2,87 (q, 2H), 2,23-2,25 (m, 1H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,74-1,72 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,17-1,13 (t, 3H).	
78	7	hydroclorua của axit 2-isopropyl-5-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino)metyl)chroman-4-yl)benzoic  ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 13,0 (bs, 1H), 9,76 (bs, 1H), 9,36 (bs, 1H), 8,24-8,22 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8,05-7,96 (m, 3H), 7,68 -7,61 (m, 3H), 7,42-7,40 (d, $J=7,6$Hz, 2H), 7,36-7,29 (dd, $J=8$Hz, 1H), 7,16-7,12 (t, $J=7,6$Hz, 1H), 6,88-6,86 (d, $J=7,2$Hz, 1H), 6,83-6,79 (t, $J=7,6$Hz, 1H) 6,59-6,57 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 5,48-5,46 (m, 1H), 4,63-4,55 (m, 1H), 4,31-4,27 (m, 1H), 3,78-3,66 (m, 1H), 3,39-3,34 (m, 1H), 3,25-3,23 (m, 1H), 2,23-2,19 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,75-1,73 (d, $J=6,4$ Hz, 3H), 1,14-1,12 (m, 6 H).	480,1
79a	8a	hydroclorua của axit 2-xyclopropyl-5-((2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino)metyl)chroman-4-yl)benzoic	478,1

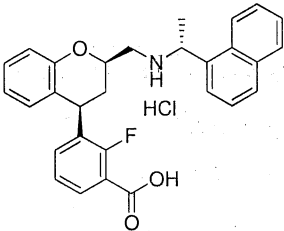
		 ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12,90 (bs, 1H), 9,60 (bs, 1H), 9,30 (bs, 1H), 8,23-8,21 (d, <i>J</i>=8Hz, 1H), 8,02-7,97 (m, 2H), 7,86-7,84 (d, <i>J</i>=6,8Hz, 1H), 7,65-7,57 (m, 3H), 7,31 -7,30 (d, <i>J</i>=2Hz, 1H), 7,24 -7,20 (t, <i>J</i>=8,4Hz, 1H), 7,06-7,04 (d, <i>J</i>=8,4Hz, 1H), 6,97-6,87 (m, 4H), 5,40-5,35 (m, 1H), 4,35-4,15 (m, 2H), 3,25-3,10 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,69-1,67 (d, <i>J</i>= 6,4 Hz, 3H), 0,93-0,83 (m, 2H), 0,69-0,67 (m, 2H).	
79b	8b	hydroclorua của axit 2-xyclopropyl-5-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino)metyl)chroman-4-yl)benzoic  ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12,90 (bs, 1H), 9,70 (bs, 1H), 9,20 (bs, 1H), 8,29-8,27 (d, <i>J</i>=8,8 Hz, 1H), 8,05-8,02 (t, <i>J</i>=7,6Hz, 2H), 7,94-7,92 (d, <i>J</i>=6,8Hz, 1H), 7,69-7,64 (m, 3H), 7,52-7,51 (d, <i>J</i>=2Hz, 1H), 7,25-7,22 (dd, <i>J</i>=8,4 & 2,1H), 7,14-7,12 (t, <i>J</i>=7,6Hz, 1H), 6,96-6,94 (d, <i>J</i>=8,4Hz, 1H), 6,88-6,86 (d, <i>J</i>=7,2Hz, 1H), 6,82 -6,78 (t, <i>J</i>= 8,4Hz, 1H),	478,1

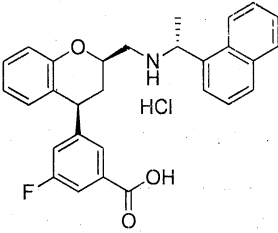
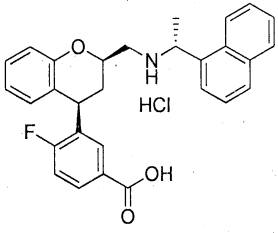
		6,59-6,57 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 5,50-5,40 (m, 1H), 4,65-4,55 (m, 1H), 4,32-4,20 (m, 1H), 3,40-3,20 (m, 2H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,25-2,10 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,76-1,73 (d, $J= 6,4\text{ Hz}$, 3H), 0,97-0,94 (m, 2H), 0,69-0,65 (m, 2H).	
80	9	hydroclorua của axit 2,6-diflo-3-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naphthalen-1-yl)etyl) amino)metyl)chroman-4-yl)benzoic  ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 13,98 (bs, 1H), 9,82 (bs, 1H), 9,48 (bs, 1H), 8,27 (d, $J= 8,4\text{ Hz}$, 1H), 8,05-7,98 (m, 3H), 7,67-7,60 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,21-7,14 (m, 2H), 6,90-6,82 (d, $J= 7,6\text{Hz}$, 1H), 6,86 (t, $J= 8\text{ Hz}$, 1H), 6,63 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 5,47 (m, 1H), 4,69-4,53 (m, 1H), 4,57-4,55 (m, 1H), 3,40-3,22 (m, 2H), 2,33-2,22 (m, 1H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,76 (d, $J= 6,4\text{ Hz}$, 3H).	474,1
81a,	10a	hydroclorua của axit 4-flo-2-metyl-3-((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naphthalen-1-yl) etyl) amino)metyl)chroman-4-yl)benzoic	470,42

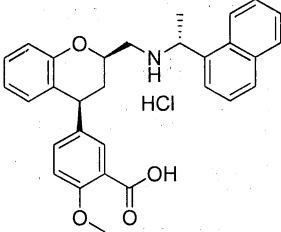
		 ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12,81 (bs, 1H), 9,52 (bs, 1H), 9,34 (bs, 1H), 8,24-8,22 (d, <i>J</i>=8Hz, 1H), 8,05-7,99 (m, 2H), 7,90-7,88 (d, <i>J</i>=7,2Hz, 1H), 7,70-7,57 (m, 3H), 7,26-7,14 (m, 3H), 6,99-6,86 (m, 3H), 5,39-5,38 (m, 1H), 4,49-4,48 (m, 1H), 4,22-4,10 (m, 1H), 3,30-3,18 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,15-1,90 (m, 2H), 1,64-1,62 (d, <i>J</i>= 6,4 Hz, 3H).	
81b	10b	hydroclorua của axit 4-flo-2-metyl-3-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino)metyl)chroman-4-yl)benzoic  ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12,93 (bs, 1H), 9,68 (bs, 1H), 9,29 (bs, 1H), 8,29-8,27 (d, <i>J</i>=8,4Hz, 1H), 8,05-8,01 (m, 2H), 7,95-7,93 (d, <i>J</i>=7,2Hz, 1H), 7,69-7,60 (m, 4H), 7,22-7,14 (m, 2H), 6,90-6,88 (d, <i>J</i>=7,6Hz, 1H), 6,84-6,80 (t, <i>J</i>=7,6Hz, 1H), 6,62-6,18 (d, <i>J</i>=7,6Hz, 1H), 5,48-5,46 (m, 1H), 4,66-4,57 (m, 1H), 4,56-4,55 (m, 1H), 3,24-3,21 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,23-2,15 (m, 1H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,75 - 1,73 (d, <i>J</i>= 6,8Hz, 3H).	470,42

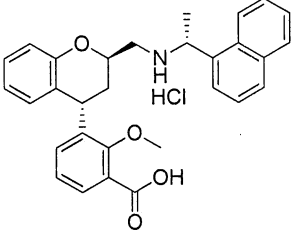
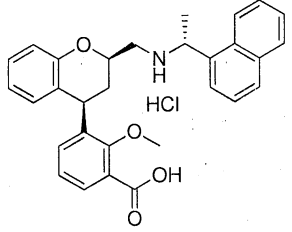
82	11	hydroclorua của axit 2,3-dimetyl-5-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl)chroman-4-yl)benzoic  $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 12,83 (bs, 1H), 9,81(bs, 1H), 9,41 (bs, 1H), 8,30 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 8,05-7,98 (m, 3H), 7,68-7,60 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,15-7,11 (m, 2H), 6,87 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6,81 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 6,59 (d, $J=7,6\text{ Hz}$, 1H), 5,48-5,47 (m, 1H), 4,65-4,61 (m, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 3,40-3,24 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,22-2,17 (m, 1H), 1,96-1,93 (m, 1H), 1,75 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H).	466,1
83	12	hydroclorua của axit 5-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino) metyl) chroman-4-yl)-2-(triflometyl) benzoic  $^1\text{H NMR}$(400MHz, DMSO-d_6): δ 12,9 (bs, 1H), 9,82 (bs, 1H), 9,43 (bs, 1H), 8,30 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 8,04-7,98 (m, 3H), 7,82 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7,68-7,60 (m, 4H), 7,55 (d, $J=7,6\text{ Hz}$, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 6,91 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,57 (d, $J=7,6$	505,5

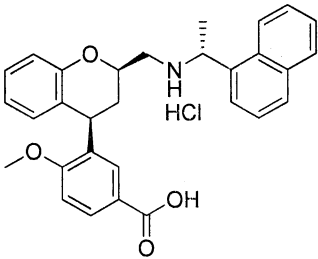
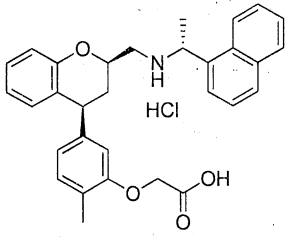
		Hz, 1H), 5,47 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 2,28-2,25 (m, 1H), 1,98-1,95 (m, 1H), 1,75 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H).	
84a,	13a	hydroclorua của axit 2-metyl-5-((2R,4R)-2-(((R)-1-(naphthalen-1-yl)etyl) amino) metyl)chroman-4-yl) benzoic  $^1\text{HNMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: δ 12,79 (bs, 1H), 9,49 (bs, 1H), 9,28 (bs, 1H), 8,24 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 8,02 (t, $J=8,4\text{Hz}$, 2H), 7,89 (d, $J=7,2\text{ Hz}$, 1H), 7,64-7,58 (m, 3H), 7,44 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 7,24-7,20 (m, 2H), 7,11 (dd, $J=8\text{ Hz}$ & $J=2\text{Hz}$, 1H), 6,97-6,88 (m, 3H), 5,40-5,38 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,09-2,05 (m, 1H), 1,99-1,95 (m, 1H), 1,69 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H).	451,92
84b	13b	hydroclorua của axit 2-metyl-5-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naphthalen-1-yl)etyl)amino) metyl)chroman-4-yl) benzoic  $^1\text{HNMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: δ 12,88 (bs, 1H),	451,92

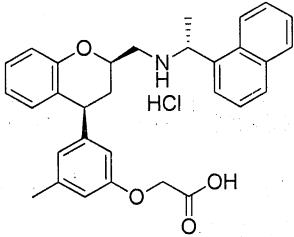
		10,37 (bs, 1H), 9,93 (bs, 1H), 8,30 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 8,19 (t, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 8,02 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 2H), 7,66-7,57 (m, 4H), 7,23 (s, 2H), 7,13 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 6,86 (dd, $J=8\text{Hz}$ & $0,8\text{Hz}$, 1H), 6,77 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6,55 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 5,51-5,49 (m, 1H), 4,76-4,74 (m, 1H), 4,28-4,24 (m, 1H), 3,29-3,27 (m, 1H), 3,19-3,17 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,27-2,23 (m, 1H), 1,93-1,87 (m, 1H), 1,78 (d, $J=6,4\text{ Hz}$, 3H).	
85	14	hydroclorua của axit 2-flo-3-((2R,4R)-2-(((R)-1-(naphthalen-1-yl) etyl)amino) metyl)chroman-4-yl) benzoic  ^1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13,24 (bs, 1H), 9,89 (bs, 1H), 9,52 (bs, 1H), 8,30 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 8,04-8,00 (m, 3H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,67-7,59 (m, 3H), 7,42 (m, 1H), 7,26 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,15 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 6,89 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6,82 (t, $J=7,4\text{Hz}$, 1H), 6,61 (d, $J=7,6\text{ Hz}$, 1H), 5,48-5,46 (m, 1H), 4,72-4,68 (m, 1H), 4,59-4,58 (m, 1H), 3,38-3,24 (m, 2H), 2,25-2,24 (m, 1H), 2,00 -1,97 (m, 1H), 1,76 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H).	456,1
86	15	hydroclorua của axit 3-flo-5-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naphthalen-1-yl) etyl)amino) metyl) chroman-4-yl) benzoic	456,42

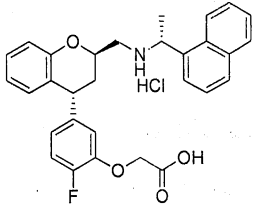
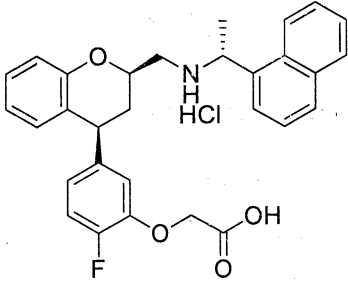
		 ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 13,34 (bs, 1H), 10,07 (bs, 1H), 10,00 (bs, 1H), 8,30 (d, <i>J</i>=8,4Hz, 1H), 8,04 (m, 3H), 7,67-7,54 (m, 5H), 7,37 (d, <i>J</i>=8,4 Hz, 1H), 7,18-7,14 (t, <i>J</i>=7,6Hz, 1H), 6,89 (d, <i>J</i>=7,2Hz, 1H), 6,83 (t, <i>J</i>=7,6Hz, 1H), 6,59 (d, <i>J</i>=8Hz, 1H), 5,49 (m, 1H), 4,67-4,63 (m, 1H), 4,44-4,39 (m, 1H), 3,40-3,22 (m, 2H), 2,29-2,24 (m, 1H), 2,01-1,92 (m, 1H), 1,76 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H).	
87	16	hydroclorua của axit 4-flo-3-((2R,4R)-2-(((R)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino) metyl)chroman-4-yl) benzoic  ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 13,08 (bs, 1H), 9,80 (bs, 1H), 9,4 (bs, 1H), 8,29 (d, <i>J</i>=8,4Hz, 1H), 8,05-7,97 (m, 3H), 7,93-7,89 (m, 1H), 7,79-7,60 (m, 4H), 7,35 (t, <i>J</i>=8,0Hz, 1H), 7,17 (t, <i>J</i>=8,0Hz, 1H), 6,90 (d, <i>J</i>=8,0Hz, 1H), 6,84 (t, <i>J</i>=7Hz, 1H), 6,62 (d, <i>J</i>=7,6Hz, 1H), 5,47-5,46 (m, 1H), 4,68-4,59 (m, 2H), 3,40-3,25 (m, 2H), 2,33-2,25 (m, 1H), 2,03-1,99 (m, 1H), 1,75(d, <i>J</i>=6,4Hz, 3H).	456,1

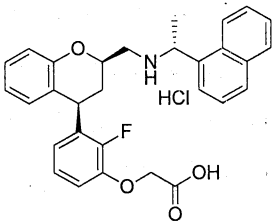
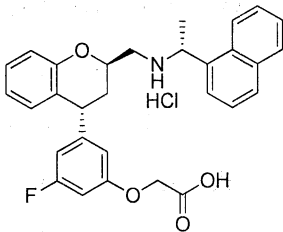
88	17	hydroclorua của axit 2-metoxy-5-((2R,4S)-2-((((R)-1-(naphthalen-1-yl) etyl) amino) metyl)chroman-4-yl) benzoic  ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12,62 (bs, 1H), 9,95 (bs, 1H), 9,54 (bs, 1H), 8,29 (d, <i>J</i>=8,4Hz, 1H), 8,04-8,00 (m, 3H), 7,67-7,61 (m, 3H), 7,43 (d, <i>J</i>=2,4Hz, 1H), 7,32 (dd, <i>J</i>=8,8Hz & 2,4Hz, 1H), 7,13-7,08 (m, 2H), 6,85 (d, <i>J</i>=7,6Hz, 1H), 6,79 (t, <i>J</i>=7,2Hz, 1H), 6,57 (d, <i>J</i>=7,6Hz, 1H), 5,50-5,45 (m, 1H), 4,67-4,63 (m, 1H), 4,27-4,22 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,32-3,21 (m, 2H), 2,23-2,18 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,75 (d, <i>J</i>=6,4 Hz, 3H).	466,86
----	----	--	--------

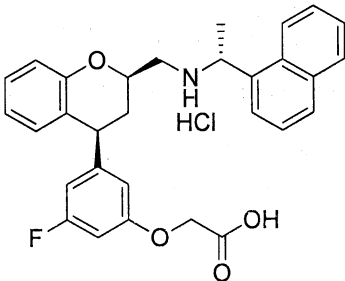
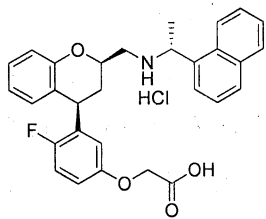
89a	18a	hydroclorua của axit 2-metoxy-3-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naphthalen-1-yl)etyl) amino)metyl)chroman-4-yl) benzoic  ^1HNMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 13,01 (bs, 1H), 9,70 (bs, 1H), 9,42 (bs, 1H), 8,23 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 8,04-7,94 (m, 3H), 7,64-7,54 (m, 4H), 7,20 (t, $J=6,8\text{Hz}$, 1H), 7,02 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 6,95-6,88 (m, 3H), 6,69 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 1H), 5,50-5,45 (m, 1H), 4,52-4,51 (m, 1H), 4,30-4,26 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,33-3,16 (m, 2H), 2,12-2,05 (m, 1H), 1,96-1,93 (m, 1H), 1,69 (d, $J=6,4\text{ Hz}$, 3H).	468,48
89b	18b	hydroclorua của axit 2-mMetoxy-3-((2R,4R)-2-(((R)-1-(naphthalen-1-yl)etyl) amino)metyl)chroman-4-yl)benzoic  ^1HNMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 12,98 (bs, 1H), 9,95 (bs, 1H), 9,57 (bs, 1H), 8,29 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 8,02 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 3H), 7,67-7,59 (m, 4H), 7,13 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 3H), 6,87 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6,80 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6,57 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 5,49-5,48 (m, 1H), 4,72	468,48

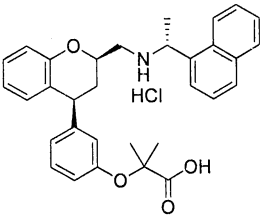
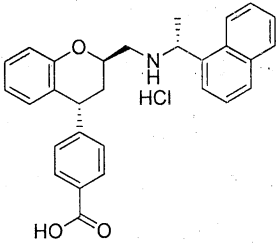
		(m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,37 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,93, (m, 1H), 1,77 (d, $J=6,4$ Hz, 3H).	
90	19	hydroclorua của axit 4-metoxi-3-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naphthalen-1-yl)etyl) amino) metyl)chroman-4-yl)benzoic  ^1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,62 (bs, 1H), 9,96 (bs, 1H), 9,54 (bs, 1H), 8,29 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,02 (t, $J=7,6$Hz, 3H), 7,67-7,61 (m, 3H), 7,43(d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J=6$Hz & 2,4Hz, 1H), 7,14-7,08 (m, 2H), 6,85 (d, $J=7,6$Hz, 1H), 6,79 (t, $J=7,2$Hz, 1H), 6,57 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 5,50-5,45 (m, 1H), 4,67-4,63 (m, 1H), 4,27-4,22 (m,1H), 3,80 (s, 3H),3,27-3,22 (m, 2H), 2,23-2,18 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,74 (d, $J=6,4$Hz,3H).	468
91	20	hydroclorua của axit 2-(2-metyl-5-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naphthalen-1-yl)etyl) amino)metyl)chroman-4-yl)phenoxy)axetic  ^1HNMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 12,93 (bs, 1H),	482,1

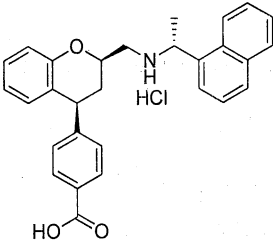
		9,95 (bs, 1H), 9,56 (bs, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,04-8,00 (m, 3H), 7,67-7,61 (m, 3H), 7,11-7,08 (m, 2H), 6,85 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 6,77 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 1H), 6,68 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 2H), 6,61 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 5,49-5,48 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,18-4,14 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,76 (d, $J=6,8\text{Hz}$, 3H)	
92	21	hydroclorua của axit 2-(3-metyl-5-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naphthalen-1-yl)etyl) amino) metyl)chroman-4-yl)phenoxy)axetic  $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 12,96 (bs, 1H), 10,09 (bs, 1H), 9,67 (bs, 1H), 8,29 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 8,08-8,00 (m, 3H), 7,67-7,59 (m, 3H), 7,11 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 6,84 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 6,78 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 6,62-6,57 (m, 4H), 5,49 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,28-3,21 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,77 (d, $J=6,8\text{ Hz}$, 3H).	481,55
93a,	22a	hydroclorua của axit 2-(2-flo-5-((2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naphthalen-1-yl)etyl) amino)metyl)chroman-4-yl)phenoxy)axetic	486,0

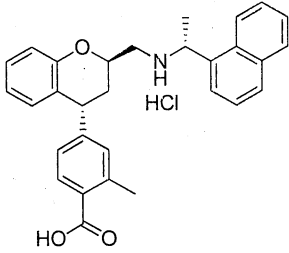
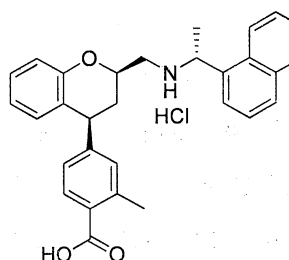
		 ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,02 (bs,1H), 9,67 (bs,1H), 9,46 (bs,1H), 8,24 (d, <i>J</i>=8,4 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 3H), 7,65-7,57 (m, 3H), 7,21-7,06 (m, 2H), 6,93-6,77 (m, 4H), 6,36 (m, 1H), 5,40 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,28-4,22 (m, 2H), 3,39-3,29 (m, 1H), 3,13 (m,1H), 2,07-1,97 (m, 2H), 1,68 (d, <i>J</i>=6,8 Hz, 3H).	
93b	22b	hydroclorua của axit 2-(2-flo-5-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naphthalen-1-yl) etyl) amino)metyl)chroman-4-yl) phenoxy) axetic  ¹HNMR(400 MHz,DMSO-d₆): δ 12,92 (bs, 1H), 9,64 (bs, 1H), 9,43 (bs,1H), 8,29 (d, <i>J</i>= 8,4Hz, 1H), 8,05-7,99 (m, 3H), 7,67-7,61 (m, 3H), 7,20-7,13 (m, 2H), 6,94 (dd, <i>J</i>=8,0 Hz & <i>J</i>= 1,6Hz, 1H),6,85-6,72 (m, 3H), 6,58 (d, <i>J</i>=7,6 Hz, 1H), 5,48 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,65 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,37-3,21 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,74 (d, <i>J</i>=6,8 Hz, 3H).	
94	23	hydroclorua của axit 2-(2-flo-3-((2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-	486,0

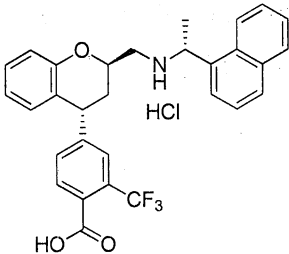
		(naphtalen-1-yl)etyl) amino)metyl)chroman-4-yl)phenoxy)axetic  ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,07 (bs, 1H), 9,90 (bs, 1H), 9,52 (bs, 1H), 8,28 (d, <i>J</i>=8,0Hz, 1H), 8,04-8,00 (m, 3H), 7,67-7,59 (m, 3H), 7,14 (t, <i>J</i>=7,6Hz, 1H), 7,05 (t, <i>J</i>=8,0Hz, 1H), 6,96 (t, <i>J</i>=8,0Hz, 1H), 6,87 (d, <i>J</i>=8,0Hz, 1H), 6,81 (t, <i>J</i>=7,2Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,61 (d, <i>J</i>=7,2Hz, 1H), 5,47 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,38-3,33 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,27-2,22 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,75 (d, <i>J</i>=6,4 Hz, 3H).	
95a,	24a	hydroclorua của axit 2-(3-flo-5-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino)metyl)chroman-4-yl)phenoxy)axetic  ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,92 (bs, 1H), 9,64 (bs, 1H), 9,43 (bs, 1H), 8,24 (d, <i>J</i>=8,4 Hz, 1H), 8,04 - 7,93 (m, 3H), 7,65-7,57 (m, 3H), 7,22 (t, <i>J</i>=15,2Hz, 1H), 6,96-6,88 (m, 3H), 6,66 (d, <i>J</i>= 10,8 Hz, 1H), 6,41 (s, 2H), 5,41 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,32-4,26 (m, 2H), 3,39 -3,29 (m, 1H), 3,16 (m, 1H),	486,0

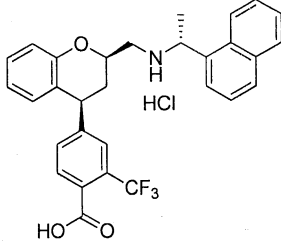
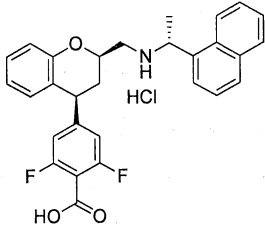
		2,04 (m,2H), 1,70 (d, $J=6,4$ Hz, 3H).	
95b	24b	hydroclorua của axit 2-(3-flo-5-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino) metyl)chroman-4-yl)phenoxy)axetic  $^1\text{HNMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 13,05 (bs, 1H), 9,95 (bs, 1H), 9,55 (bs, 1H), 8,29 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,04-8,00 (m, 3H), 7,67-7,59 (m, 3H), 7,14 (t, $J=7,2$Hz, 1H), 6,86 (dd, $J=8,0$, 0,8Hz, 1H), 6,81 (dt, $J=7,6$, 0,8Hz, 1H), 6,71 (td, $J=10,8$, $J=2,4$Hz, 1H), 6,65-6,57 (m, 3H), 5,48 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,62 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,39-3,31 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,72 (d, $J=6,4$ Hz, 3H).	486,0
96	25	hydroclorua của axit 2-(4-flo-3-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino) metyl)chroman-4-yl)phenoxy)axetic  $^1\text{HNMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 12,97 (bs, 1H), 9,87 (bs, 1H), 9,49 (bs, 1H), 8,29 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,04-7,99 (m, 3H), 7,67-7,59 (m, 3H), 7,14-7,10 (m,	486,1

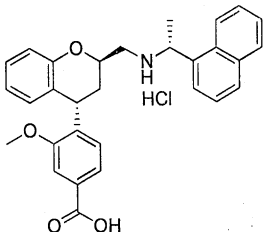
		2H), 6,89-6,75 (m, 4H), 6,62 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 5,48 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,38-3,24 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,73 (d, $J=6,4$ Hz, 3H).	
97	26	hydroclorua của axit 2-metyl-2-(3-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino)metyl)chroman-4-yl)phenoxy)propanoic  ^1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13,03 (bs, 1H), 9,36 (bs, 1H), 9,3 (bs, 1H), 8,28 (d, $J=8,4$Hz, 1H), 8,05 (t, $J=7,4$Hz, 1H), 7,95 (d, $J=4,4$Hz, 1H), 7,68-7,59 (m, 3H), 7,28-7,20 (m, 2H), 7,15-7,12 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,87 (d, $J=8$Hz, 1H), 6,83-6,79 (m, 1H), 6,69-6,60 (m, 3H), 5,48(m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,22-4,19 (m, 1H), 3,24-3,20 (m, 2H), 2,23-2,19 (m, 1H), 1,91-1,85 (m, 1H), 1,75 (d, $J=6,4$Hz, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).	505,5
98a	27a	hydroclorua của axit 4-((2R,4R)-2-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino) metyl) chroman-4-yl) benzoic 	437,60

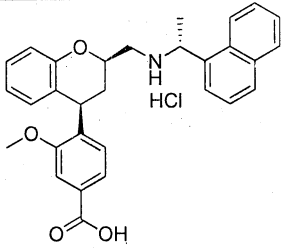
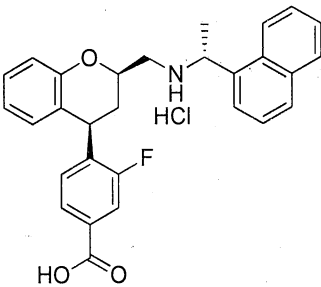
		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 12,89 (bs, 1H), 9,48 (bs, 1H), 9,21 (bs, 1H), 8,24-8,22 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,00-7,91 (m, 2H), 7,85 -7,81 (m, 2H), 7,64-7,58 (m, 3 H), 7,33-7,31 (d, <i>J</i> = 8,4Hz, 1H), 7,26 - 7,21 (t, <i>J</i> = 8,8Hz, 1 H), 7,13-7,11 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 6,97-6,81 (m, 3H), 5,39-5,38 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,18-4,1 (m, 1H), 3,37-3,30 (m, 2H), 2,15-1,95 (m, 2 H), 1,67-1,66 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H).	
98b	27b	hydroclorua của axit 4-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naphthalen-1-yl)etyl) amino) metyl) chroman-4-yl) benzoic  ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,90 (bs, 1 H), 9,82 (bs, 1H), 9,46 (bs, 1 H), 8,30-8,28 (d, <i>J</i> = 8,4Hz, 1H), 8,05-7,98 (m, 3H), 7,92 -7,90 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,68-7,60 (m, 3 H), 7,31-7,29 (d, <i>J</i> = 8Hz, 2H), 7,17-7,13(t, <i>J</i> = 7,6Hz, 1H), 6,90-6,88 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,82-6,78 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 6,56-6,55 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 5,48-5,47(m, 1 H), 4,67-4,63 (m, 1H), 4,39-4,34 (m, 1H), 3,38 -3,24 (m, 2H), 2,27-2,23 (m, 1 H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,76-1,74 (d, <i>J</i> = 6,8Hz, 3H).	437,60
99a,	28a	hydroclorua của axit 2-metyl-4-((2R,4R)-2-(((R)-1-(naphthalen-1-yl)etyl) amino) metyl)chroman-4-yl) benzoic	452,1

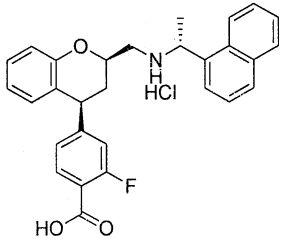
		 ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12,80 (bs, 1H), 9,60 (bs, 1H), 9,40 -9,30 (bs, 1H), 8,24-8,22 (d, <i>J</i>=8,4Hz, 1H), 8,02-7,97 (m, 2H), 7,88-7,86 (d, <i>J</i>=6,8Hz, 1H), 7,72-7,70 (m, 2H), 7,65-7,57 (m, 3H), 7,25-7,20 (m, 1H), 6,97-6,83 (m, 4H), 5,39-5,38 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,20-1,90 (m, 2H), 1,69-1,67 (d, <i>J</i>= 6,8Hz, 3H).	
99b	28b	hydroclorua của axit 2-metyl-4-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-((((<i>R</i>)-1-(naphthalen-1-yl)etyl) amino) metyl)chroman-4-yl)benzoic  ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 12,77 (bs, 1H), 9,69 (bs, 1H), 9,34 (bs, 1H), 8,30-8,28 (d, <i>J</i>=8Hz, 1H), 8,06-8,02 (t, <i>J</i>=7,6Hz, 2H), 7,93-7,92 (d, <i>J</i>=7,2Hz, 1H), 7,81 -7,79 (d, <i>J</i>= 7,6Hz, 1H), 7,69 -7,61(m, 3H), 7,17-7,08 (m,3H), 6,90-6,88 (d, <i>J</i>=8,4Hz, 1H), 6,82-6,79 (t, <i>J</i>=7,2Hz, 1H), 6,59-6,57 (d, <i>J</i>=7,6Hz, 1H), 5,49-5,48 (m, 1H), 4,65-4,61 (m, 1H), 4,32-4,27 (m, 1H), 3,38-3,23 (m, 2H), 2,46 (s,	452,1

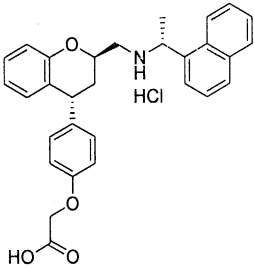
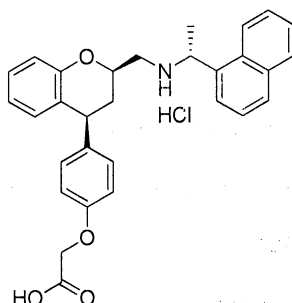
		3H), 2,24-2,20 (m, 1H), 2,0-1,91 (m, 1H), 1,75 (d, $J=6,4$ Hz, 3H).	
100a	29a	hydroclorua của axit 4-((2R,4R)-2-(((R)-1-(naphthalen-1-yl)ethyl)amino) methyl) chroman-4-yl)-2-(triflometyl) benzoic  $^1\text{HNMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 13,56 (bs, 1H), 9,72 (bs, 1H), 9,47 (bs, 1H), 8,25 (d, $J=8,8$Hz, 1H), 8,01 (m, 3H), 7,76 (d, $J=8$Hz, 1H), 7,64-7,56 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,29-7,21 (m, 2H), 7,09-6,82 (m, 3H), 5,40-5,39 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,26-4,21 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,18-3,16 (m, 1H), 2,14-2,04 (m, 2H), 1,71(d, $J=6,4$ Hz, 3H).	505,5

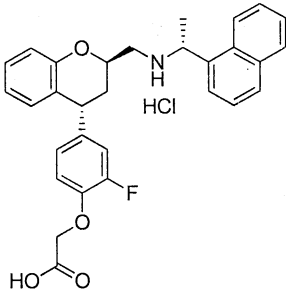
100b	29b	hydroclorua của axit 4-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naphthalen-1-yl)etyl)amino) metyl) chroman-4-yl)-2-(triflometyl) benzoic  ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 13,57 (bs, 1H), 10,17 (bs, 1H), 9,76 (bs, 1H), 8,25 (d, <i>J</i>=8,8Hz, 1H), 8,10 (d, <i>J</i>=7,2Hz, 1H), 8,01 (t, <i>J</i>=8,8Hz, 2H), 7,80 (d, <i>J</i>=8Hz, 1H), 7,67-7,59 (m, 4H), 7,55(d, <i>J</i>=8,4 Hz, 1H), 7,17 (t, <i>J</i>=7,6Hz, 1H), 6,89 (d, <i>J</i>=7,6Hz, 1H), 6,82 (t, <i>J</i>=7,6 Hz, 1H), 6,55 (d, <i>J</i>=7,6Hz, 1H), 5,49 (m, 1H), 4,71-4,68 (m, 1H), 4,50-4,46 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,20-3,16 (m, 1H), 2,31-2,26 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,76 (d, <i>J</i>=6,4 Hz, 3H).	505,5
101	30	hydroclorua của axit 2,6-diflo-4-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naphthalen-1-yl) etyl) amino)metyl)chroman-4-yl)benzoic  ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,80 (bs, 1H), 9,91 (bs, 1H), 9,54 (bs, 1H), 8,31-8,29 (d, <i>J</i> = 8,4Hz, 1H), 8,05-8,00 (m, 3H), 7,69 -7,60 (m, 3H), 7,19-7,15 (t, <i>J</i> = 7,2Hz, 1H), 7,07-7,05 (m, 2H), 6,89-6,87	473,3

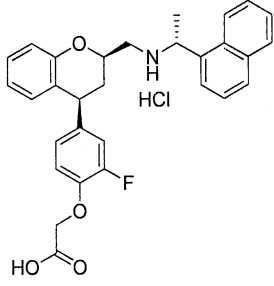
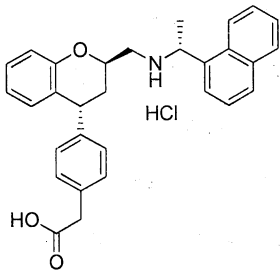
		(d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6,85-6,81 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 6,63-6,61 (d, $J=7,6\text{ Hz}$, 1H), 5,50 -5,48 (m, 1H), 4,65-4,63 (m, 1H), 4,40-4,35 (m, 1H), 3,35-3,23 (m, 2H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,01-1,96 (m, 1H), 1,76-1,74 (d, $J=6,8\text{ Hz}$, 3H).	
102a,	31a	hydroclorua của axit 3-metoxy-4-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino) metyl)chroman-4-yl)benzoic  $^1\text{HNMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 13,00 (bs, 1H), 9,60-9,50 (bs, 1H), 9,30-9,20 (bs, 1H), 8,23-8,21 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8,01-7,97 (m, 2H), 7,90-7,88 (d, $J=6,8\text{Hz}$, 1H), 7,63-7,58 (m, 3H), 7,51-7,50 (d, $J=1,6\text{Hz}$, 1H), 7,42-7,40 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 6,97-6,95 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6,90-6,89 (m, 2H), 6,52-6,50 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 5,40-5,30 (m, 1H), 4,52-4,51 (m, 1H), 4,18-4,15 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,40-3,16 (m, 2H), 2,07-1,93 (m, 2H), 1,69 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H).	468,1
102b	31b	hydroclorua của axit 3-metoxy-4-((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino)metyl)chroman-4-yl)benzoic	468,1

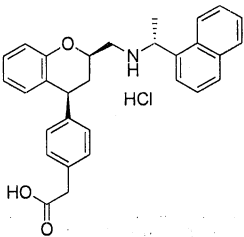
		 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 13,10(bs, 1H), 9,80-9,70 (bs, 1H), 9,50-9,40 (bs, 1H), 8,29-8,27 (d, <i>J</i>= 8Hz, 1H), 8,05-8,01 (m, 2H), 7,94-7,92 (d, <i>J</i>= 6,8Hz, 1H), 7,70-7,60 (m, 3H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,15 -7,07 (m, 2H), 6,88-6,86 (d, <i>J</i>=7,6Hz, 1H), 6,81-6,77 (t, <i>J</i>=7,2Hz, 1H), 6,57-6,55 (d, <i>J</i>= 7,6Hz, 1H), 5,48-5,46 (m, 1H), 4,68-4,66 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,35-3,31 (m, 1H), 3,10-3,05 (m, 1H), 2,19-2,16 (m, 1H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,74 (d, <i>J</i>=6,8 Hz, 3H).	
103	32	hydroclorua của axit 3-flo-4-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino) metyl)chroman-4-yl)benzoic  ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,29 (bs, 1H), 9,63 (bs, 1H), 9,33 (bs, 1H), 8,29-8,27 (d, <i>J</i>= 8,4 Hz, 1H), 8,05-8,01 (m, 2H), 7,94-7,92 (d, <i>J</i>= 6,8Hz, 1H), 7,77-7,74 (dd, <i>J</i>= 8Hz, 1H), 7,68-7,62 (m, 4H), 7,34-7,32 (m, 1H), 7,19-7,15 (t, <i>J</i>= 8Hz, 1H), 6,91-6,89 (d, <i>J</i>= 8Hz, 1H), 6,84-6,81 (t, <i>J</i>= 7,6Hz, 1H),	454,3

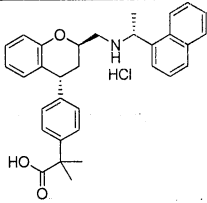
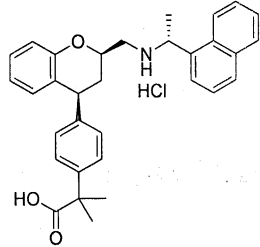
		6,62 -6,60 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 5,49-5,47 (m, 1H), 4,68-4,59 (m, 2H), 3,51-3,25 (m, 2H), 2,28-2,23 (m, 1H), 2,01- 1,98 (m, 1H), 1,74-1,73 (d, $J = 6,4\text{ Hz}$, 3H).	
104	33	hydroclorua của axit 2-flu-4-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-((((<i>R</i>)-1-(naphthalen-1-yl)etyl) amino) metyl)chroman-4-yl)benzoic  $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 13,10 (bs, 1H), 9,80 (bs, 1H), 9,40 (bs, 1H), 8,30-8,28 (d, $J = 8,8\text{ Hz}$, 1H), 8,05 -7,97 (m, 3H), 7,86-7,82 (t, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7,68-7,61 (m, 3H), 7,16 -7,09 (m, 3H), 6,90-6,88 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 6,82-6,80 (t, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 6,60 - 6,58 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 5,48 -5,40 (m, 1H), 4,64-4,60 (m, 1H), 4,40-4,36 (m, 1H), 3,40-3,30 (m, 2H), 2,27-2,23 (m, 1H), 2,08-1,93(m, 1H), 1,75-1,73 (m, 3H).	456,0

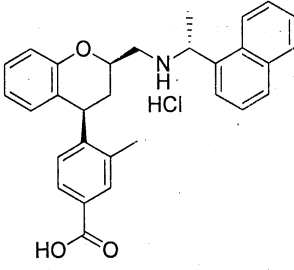
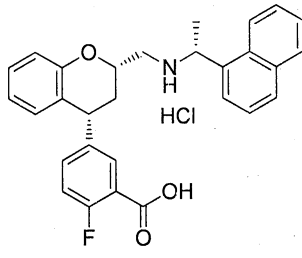
105a,	34a	hydroclorua của axit 2-(4-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naphthalen-1-yl)etyl)amino) metyl)chroman-4-yl)phenoxy)axetic  ¹H NMR(400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 12,99 (bs, 1H), 9,55 (bs, 1H), 9,35 (bs, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,02-7,90 (m, 3H), 7,65 -7,57 (m, 3H), 7,21-7,08 (m, 2H), 6,94-6,80 (m, 6H), 5,40(m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,39-4,21 (m, 2H), 3,40-3,16 (m, 2H), 2,05-2,02 (m, 1H), 1,97-1,91(m, 1H), 1,69 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H).	467,8
105b	34b	hydroclorua của axit 2-(4-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naphthalen-1-yl)etyl) amino)metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetic  ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 12,84 (bs, 1H), 9,77 (bs, 1H), 9,41 (bs, 1H), 8,30 (d, <i>J</i>=8,4 Hz, 1H), 8,05 (t, <i>J</i> = 8,4Hz, 2H), 7,98 (d, <i>J</i>=7,2 Hz, 1H), 7,68-7,60 (m, 3H), 7,14 -7,08 (m, 3H), 6,88-6,85 (m, 3H), 6,81 (t, <i>J</i> = 6,4Hz & 1,2Hz, 1H), 6,60 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz,	467,8

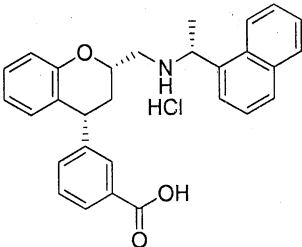
		1H), 5,48-5,47 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,61 (m, 1H), 4,22-4,17 (m, 1H), 3,31-3,24 (m, 2H), 2,20-2,16 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,76 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).	
106a,	35a	hydroclorua của axit 2-(2-flo-4-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naphthalen-1-yl) etyl) amino)metyl)chroman-4-yl)phenoxy)axetic  ^1HNMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 13,10 (bs, 1H), 9,60 (bs, 1H), 9,20 (bs, 1H), 8,25-8,23 (d, $J=8$Hz, 1H), 8,02-7,98 (m, 2H), 7,89-7,87 (d, $J = 6,8$Hz, 1H), 7,70-7,58 (m, 3H), 7,23-7,19 (m, 1H), 6,99 - 6,85 (m, 5H), 6,67-6,65 (d, $J = 8,8$Hz, 1H), 5,50 - 5,40 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,24-4,14 (m, 2H), 3,25-3,20 (m, 2H), 2,10-1,90 (m, 2H), 1,69-1,68 (d, $J=6,4$Hz, 3H).	486,0

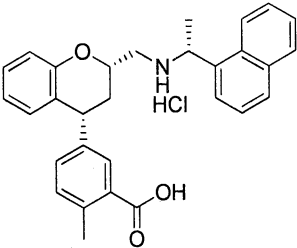
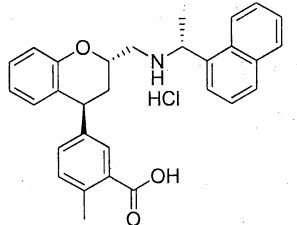
106b	35b	hydroclorua của axit 2-(2-flo-4-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naphthalen-1-yl) etyl) amino)metyl)chroman-4-yl)phenoxy)axetic  ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,09 (bs, 1H), 9,67 (bs, 1H), 9,34 (bs, 1H), 8,30-8,27 (d, <i>J</i>=8,4Hz 1H), 8,05-8,01 (t, <i>J</i>=8Hz, 2H), 7,95-7,93 (d, <i>J</i>=7,2Hz, 1H), 7,68-7,60 (m, 3H), 7,16-7,12 (t, <i>J</i>=8Hz, 1H), 7,04-7,01 (m, 2H), 6,95-6,93 (d, <i>J</i>=8,8Hz, 1H), 6,87 -6,85 (d, <i>J</i>=8,4Hz, 1H), 6,83-5,72 (t, <i>J</i>=7,6Hz, 1H), 6,61-6,59 (d, <i>J</i>=7,6H, 1H), 5,47(m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,60-4,58 (m, 1H), 4,15-4,14 (m, 1H), 3,37 -3,33(m, 2H), 2,21-2,16 (m, 1H), 1,97-1,88(m, 1H), 1,74 (d, <i>J</i>= 6,8Hz, 3H).	486,0
107a,	36a	hydroclorua của axit 2-(4-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naphthalen-1-yl)etyl)amino) metyl)chroman-4-yl)phenyl)axetic  ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ (bs, 1 H), 9,4 (bs, 1H), 9,1 (bs, 1 H), 8,24-8,22 (d, <i>J</i>=8,4 Hz, 1H),	451,6

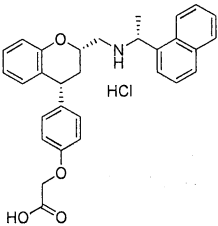
		8,02-7,98 (m, 2H), 7,86 -7,84 (d, $J=7,2\text{Hz}$, 1H), 7,68-7,59 (m, 3H), 7,32-7,09(m, 3H), 6,96 -6,82 (m, 5H), 5,39 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,44 -3,29 (m, 2H), 2,17-2,07 (m, 1H), 1,98- 1,95 (m, 1 H), 1,69 (d, $J=6,4\text{ Hz}$, 3H).	
107b	36b	hydroclorua của axit 2-(4-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naphthalen-1-yl)etyl) amino) metyl)chroman-4-yl)phenyl)axetic  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,32 (bs, 1H), 9,59 (bs, 1H), 9,29 (bs, 1H), 8,29-8,27 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8,05-8,01 (t, $J=7,2\text{ Hz}$, 2H), 7,93-7,92 (d, $J=6,8\text{ Hz}$, 1H), 7,70-7,60 (m, 3H), 7,23-7,21 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7,15-7,11(m, 3H), 6,89-6,87 (d, $J=7,2\text{Hz}$, 1H), 6,81-6,78 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 6,60-6,58 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 5,48-5,45 (m, 1H), 4,64-4,59 (m, 1H), 4,26-4,22 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,44-3,29 (m, 2H), 2,22-2,17 (m, 1H), 1,97- 1,88 (m, 1H), 1,72 (d, $J=6,4\text{ Hz}$, 3H).	451,6
108a	37a	hydroclorua của axit 2-metyl-2-(4-((2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naphthalen-1-yl)etyl) amino)metyl)chroman-4-yl)phenyl)propanoic	479,4

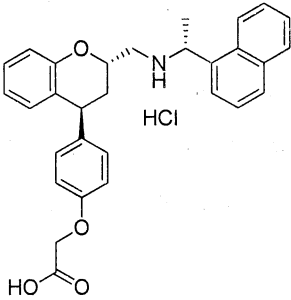
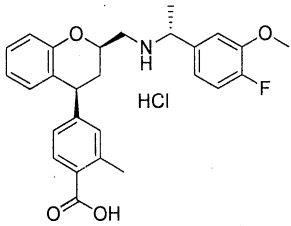
		 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,31 (bs, 1H), 9,49 (bs, 1H), 9,25 (bs, 1H), 8,24-8,22 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,00-7,88 (m, 3H), 7,70 -7,50 (m, 3H), 7,28-7,12 (m, 3H), 6,96-6,86 (m, 5H), 5,40-5,38 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,43-3,29 (m, 2H), 2,07-1,91 (m, 2H), 1,69 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H), 1,46 (s, 6H).	
108b	37b	hydroclorua của axit 2-metyl-2-(4-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino)metyl)chroman-4-yl) phenyl) propanoic  ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,31 (bs, 1H), 9,80 (bs, 1H), 9,45 (bs, 1H), 8,29-8,27 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,05-7,98 (m, 2 H), 7,86-7,85 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 7,66-7,61 (m, 3H), 7,30-7,28 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,18-7,12 (m, 3 H), 6,88-6,86 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,81-6,77 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,59-6,57 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 5,48-5,47 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,26-4,22 (m, 1H), 3,37-3,31 (m, 1H), 3,24 - 3,14 (m, 1H), 2,18-2,14 (m, 1H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,75 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H), 1,44 (s, 6H).	479,4
109	38	hydroclorua của axit 3-metyl-4-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-	452,1

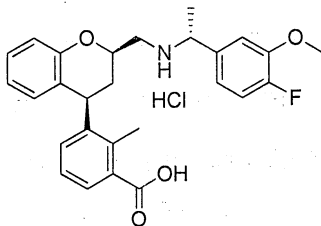
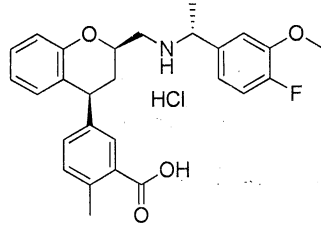
		(naphthalen-1-yl)ethyl)amino) metyl)chroman-4-yl)benzoic  ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 12,92 (bs, 1H), 9,82 (bs, 1H), 9,51 (bs, 1H), 8,30-8,28 (d, <i>J</i>=8,4Hz, 1H), 8,03-7,98 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 7,69-7,60 (m, 4H), 7,16-7,12 (t, <i>J</i>= 7,6Hz, 1H), 6,98(s, 1H), 6,89-6,87 (d, <i>J</i>=8Hz, 1H), 6,81-6,77 (t, <i>J</i>=7,2Hz, 1H), 6,53-6,51 (d, <i>J</i>= 8,8Hz, 1H), 5,42 (m, 1H), 4,58-4,54 (m, 2H), 3,29-3,23 (m, 1H), 3,15-3,13 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,25-2,24 (m, 1H), 1,90-1,80(m, 1H), 1,71(d, <i>J</i>= 6,4 Hz, 3H).	
110	39	hydroclorua của axit 2-flo-5-((2<i>S</i>,4<i>R</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naphthalen-1-yl)ethyl) amino) metyl)chroman-4-yl)benzoic  ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 13,30 (bs, 1H), 10,04 (bs, 1H), 9,27 (bs, 1H), 8,28 (d, <i>J</i>=8,4Hz, 1H), 8,04-7,98 (m, 3H), 7,68-7,59 (m, 4H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,17 (t, <i>J</i>= 7,6Hz, 1H), 6,92 (d, <i>J</i>=8,4Hz, 1H), 6,82 (t, <i>J</i>=8,0Hz, 1H),	456,1

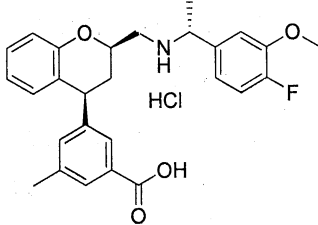
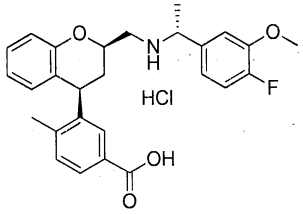
		6,57 (d, $J=7,8\text{Hz}$, 1H), 5,46 (m, 1H), 4,61-4,56 (m, 1H), 4,39-4,34 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,21-2,16 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,76 (d, $J=6,8\text{ Hz}$, 3H).	
111	40	hydroclorua của axit 3-((2<i>S</i>,4<i>R</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino) metyl) chroman-4-yl) benzoic  ^1H NMR (400MHz, DMSO -d₆): δ 13,05 (bs, 1H), 10,08 (bs, 1H), 9,28 (bs, 1H), 8,28 (d, $J=8,4\text{ Hz}$, 1H), 8,04-7,99 (m, 3H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,74-7,60 (m, 4H), 7,46 -7,44 (m, 2H), 7,15 (t, $J=8,0\text{ Hz}$, 1H), 6,93 (d, $J=8,0\text{ Hz}$, 1H), 6,81 (t, $J=7,6\text{ Hz}$, 1H), 6,56 (d, $J=8,0\text{ Hz}$, 1H), 5,46 (m, 1H), 4,63-4,58 (m, 1H), 4,39-4,34 (m, 1H), 3,38-3,34 (m, 1H), 3,14-3,12 (m, 1H), 2,23-2,19 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,76 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H).	437,73

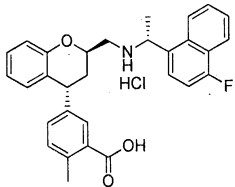
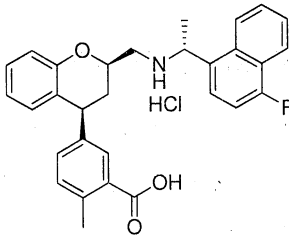
112a	41a	hydroclorua của axit 2-metyl-5-((2<i>S</i>,4<i>R</i>)-2-((((<i>R</i>)-1-(naphthalen-1-yl) etyl) amino) metyl)chroman-4-yl)benzoic  ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,85(bs, 1H), 9,9 (bs, 1H), 9,3 (bs, 1H), 8,29 (d, <i>J</i>= 8,4 Hz, 1H), 8,05 (t, <i>J</i>=9,2 Hz & 8 Hz, 1H), 7,98 (d, <i>J</i>=7,2 Hz, 2H), 7,68-7,60 (m, 4H), 7,25 (s, 2H), 7,16 (t, <i>J</i>=7,6 Hz & 7,2 Hz, 1H), 6,92 (dd, <i>J</i>=8,4 Hz & 1,2Hz, 1H), 6,81 (t, <i>J</i>=7,6 Hz & 1,2 Hz, 1H), 6,57 (d, <i>J</i>= 7,6 Hz, 1H), 5,47-5,46 (m, 1H), 4,60-4,58 (m, 1H), 4,32-4,27 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,17-3,13 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,76 (d, <i>J</i>=6,8 Hz, 3H).	451,92
112b	41b	hydroclorua của axit 2-metyl-5-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-2-((((<i>R</i>)-1-(naphthalen-1-yl) etyl) amino) metyl) chroman-4-yl)benzoic  ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12,8 (bs, 1H), 9,6 (bs, 1H), 9,2 (bs, 1H), 8,21(d, <i>J</i>=8,4 Hz, 1H), 8,03 (t, <i>J</i>=8,8 Hz, 2H), 7,89 (d, <i>J</i>= 7,2 Hz, 1H), 7,66-7,58	451,92

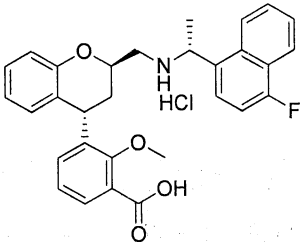
		(m, 3H), 7,45 (d, $J=1,6\text{Hz}$, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,15 (dd, $J=8\text{ Hz}$, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 6,98 (t, $J=7,6\text{ Hz}$, 1H), 6,93 (t, $J=7,6\text{ Hz}$, 2H), 5,39 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,27-4,22 (m, 1H), 3,34(m, 1H), 3,05-3,04 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,11-2,06 (m, 1H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,67 (d, $J=6,8\text{ Hz}$, 3H).	
113a,	42a	hydroclorua của axit 2-(4-((2<i>S</i>,4<i>R</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino) metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetic  ^1H NMR (400 MHz,DMSO-d_6): δ 12,97 (bs, 1H),10,04 (bs, 1H), 9,23 (bs, 1H), 8,28 (d, $J = 8,4\text{ Hz}$, 1H), 8,04-7,97 (m, 3H), 7,68-7,59 (m, 3H), 7,14-7,07 (m, 3H), 6,89 -6,84 (m, 2H), 6,80 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 2H), 6,58 (d, $J=7,6\text{ Hz}$, 1H), 5,45 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,60-4,56 (m, 1H),4,20-4,16 (m, 1H), 3,16-3,09 (m, 2H), 2,16-2,08 (m, 1H), 1,94-1,85 (m, 1H), 1,76 (d, $J = 6,8\text{ Hz}$, 3H).	466,8
113b	42b	hydroclorua của axit 2-(4-((2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino) metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetic	466,8

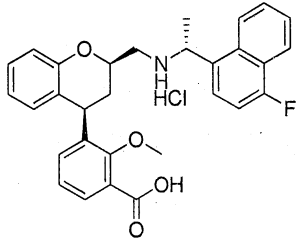
		 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,97 (bs, 1H), 9,77 (bs, 1H), 9,25 (bs, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 8,4Hz, 1H), 8,02-7,89 (m, 3H), 7,65-7,58 (m, 3H), 7,26-7,14 (m, 2H), 6,96-6,85 (m, 6H), 5,40 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,33-4,30 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,40-3,04 (m, 2H), 2,06-1,96 (m, 2H), 1,68 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H).	
114	45	hydroclorua của axit 4-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-((((<i>R</i>)-1-(4-flo-3-metoxyphe-nyl) etyl) amino) metyl)chroman-4-yl)-2-metylbenzoic  ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 12,25 (bs, 1H), 9,70 (bs, 2H), 7,81 (d, <i>J</i>=8 Hz, 1H), 7,61-7,60 (m, 1H), 7,30 (t, <i>J</i>=8,4 Hz, 1H), 7,15-7,08 (m, 4H), 6,91 (d, <i>J</i>=8 Hz, 1H), 6,79 (t, <i>J</i>=7,6Hz, 1H), 6,58 (d, <i>J</i>=7,6 Hz, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,27-4,25 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,09 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 1,94-1,85 (m, 1H), 1,65 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H).	450,1
115	46	hydroclorua của axit 3-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-((((<i>R</i>)-1-(4-flo-3-metoxyphe-nyl) etyl) amino)metyl)chroman-4-yl)-2-	450,1

		metylbenzoic  ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12,78 (bs, 1H), 9,73-9,63 (bs, 2H), 7,59-7,50 (dd, <i>J</i>= 13,6Hz, 7,2 Hz, 2H), 7,31 (t, <i>J</i>= 8,4Hz, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,02 (d, <i>J</i>= 8Hz, 1H), 6,93 (d, <i>J</i>= 8,4Hz, 1H), 6,80 (t, <i>J</i>=7,2 Hz, 1H), 6,53 (m, 1H), 4,55-4,47 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,95-2,93 (m, 1H), 2,56-2,51 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,33-2,27 (m, 1H), 1,79-1,77 (m, 1H), 1,65 (d, <i>J</i>=6,8 Hz, 3H)	
116	47	hydroclorua của axit 5-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(4-fluoro-3-methoxyphenyl)ethyl)amino)methyl)chroman-4-yl)-2-methylbenzoic  ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 12,84 (bs, 1H), 9,78 (bs, 1H), 9,70 (bs, 1H), 7,65 (d, <i>J</i>=8,4Hz, 2H), 7,30-7,26 (m, 3H), 7,15-7,08 (m, 2H), 6,91(d, <i>J</i>=8Hz, 1H), 6,80 (t, <i>J</i>=7,2Hz, 1H), 6,56 (d, <i>J</i>=7,6 Hz, 1H), 4,55-4,53 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,29-4,25 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,11-3,10 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,25-2,18 (m, 1H), 1,89-1,83 (m, 1H), 1,65 (d, <i>J</i>=6,4 Hz, 3H).	450,1

117	48	hydroclorua của axit 3-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-((((<i>R</i>)-1-(4-flo-3-metoxyphe-nyl) etyl) amino)metyl)chroman-4-yl)-5-metylbenzoic  ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 12,91 (bs, 1H), 9,71-9,66 (bs, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,63 (d, <i>J</i>=6,8 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,16-7,09 (m, 2H), 6,92 (d, <i>J</i>=8 Hz, 1H), 6,81(t, <i>J</i>= 7,2 Hz, 1H), 6,58 (d, <i>J</i>=7,6Hz, 1H), 4,55-4,48(m, 2H), 4,32-4,28 (m, 1H), 3,87(s, 3H), 3,11 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,67 (d, <i>J</i>=6,4Hz, 3H).	450,1
118	49	hydroclorua của axit 3-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-((((<i>R</i>)-1-(4-flo-3-metoxyphe-nyl) etyl) amino)metyl)chroman-4-yl)-4-metylbenzoic  ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12,8 (bs,1H), 9,8 (bs, 1H), 9,68 (bs, 1H), 7,71 (dd, <i>J</i>=7,2Hz, 7,6Hz, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,31-7,24 (m, 2H), 7,16-7,13 (m, 2H), 6,94 (d, <i>J</i>=8Hz, 1H), 6,80-6,76 (t, <i>J</i>=7,2 Hz, 1H), 6,54 (d, <i>J</i>=6,8Hz, 1H), 4,58-4,48 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,11-3,10 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,46 (s,	450,1

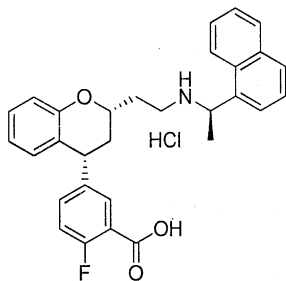
		3H), 2,32-2,27 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,62 (d, $J=6,4$ Hz, 3H).	
119a	43a	hydroclorua của axit 5-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-((((<i>R</i>)-1-(4-flonaphtalen-1-yl) etyl) amino) metyl)chroman-4-yl)-2-metylbenzoic  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,81 (bs, 1H), 9,45 (bs, 1H), 9,23 (bs, 1H), 8,33-8,30 (m, 1H), 8,15-8,13 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,90-7,88 (m, 1H), 7,80-7,73 (m, 2H), 7,55-7,43 (m, 2H), 7,23-7,21 (m, 2H), 7,11-7,09 (m, 1H), 6,97-6,90 (m, 3H), 5,40-5,36 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,22-4,20 (m, 1H), 3,37-3,10 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,08-1,94 (m, 2H), 1,72-1,68 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H).	470,56
119b	43b	hydroclorua của axit 5-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-((((<i>R</i>)-1-(4-flonaphtalen-1-yl) etyl) amino) metyl)chroman-4-yl)-2-metylbenzoic  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,85 (bs, 1H), 9,86 (bs, 1H), 9,47 (bs, 1H), 8,30-8,28 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 8,18-8,16 (d, $J=7,2\text{Hz}$, 1H), 7,86-7,84 (m, 1H), 7,79-7,72 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H),	470,56

		7,27 (s, 2H), 7,15-7,11 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6,88-6,86 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6,81-6,76 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 6,55-6,53 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 5,38-5,36 (m, 1H), 4,62-4,45 (m, 1H), 4,32-4,27 (m, 1H), 3,37-3,33 (m, 1H), 3,24-3,14 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,24-2,19 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,71-1,70 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H).	
120a	44a	hydroclorua của axit 3-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(4-flonaphtalen-1-yl)etyl) amino)metyl)chroman-4-yl)-2-metoxybenzoic  ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13,1 (bs, 1H), 9,76 (bs, 1H), 9,5 (bs, 1H), 8,33-8,31 (d, $J=8,4\text{ Hz}$, 1H), 8,14-8,12 (d, $J=7,6\text{ Hz}$, 1H), 8,00-7,98 (m, 1H), 7,74-7,70 (m, 2H), 7,56-7,45 (m, 2H), 7,22-7,12 (m, 2H), 7,04-7,00 (t, $J=7,6\text{ Hz}$, 1H), 6,95-6,87 (m, 3H), 5,36 (m, 1H), 4,51-4,50 (m, 1H), 4,29-4,26 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,30-3,17 (m, 2H), 2,08-2,04 (m, 1H), 1,89-1,85 (m, 1H), 1,76 (d, $J=6,4\text{ Hz}$, 3H).	485,9
120b	44b	hydroclorua của axit 3-((2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(4-flonaphtalen-1-yl)etyl) amino) metyl)chroman-4-yl)-2-metoxybenzoic	

	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,95 (bs, 1H), 10,14 (bs, 1H), 9,76 (bs, 1H), 8,38-8,36 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,17-8,09 (m, 2H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,53-7,48 (dd, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,14-7,10 (m, 3H), 6,87-6,85 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 6,80-6,77 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,56-6,54 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 5,50-5,40 (m, 1H), 4,80-4,70 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,38-3,22 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,77-1,75 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H)	
--	---	--

Ví dụ 121

Hydroclorua của axit 2-flu-5-((2*S*, 4*R*)-2-(2-(((*R*)-1-(naphthalen-1-yl)ethyl) amino) ethyl) chroman-4-yl)benzoic



Lithi hydroxit monohydrat (0,026g, 0,620mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất của Ví dụ 50 (0,15 g, 0,31mmol) trong metanol (6mL), THF (6mL) và nước (1mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong 4 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Metanol được chưng cất trong chân không sau đó được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C và được axit hóa bằng dung dịch HCl loãng [pH=3 đến 4]. Chất rắn màu trắng thu được

được lọc, rửa và được làm khô trong chân không để thu được chất rắn màu trắng (110 mg, 78%).

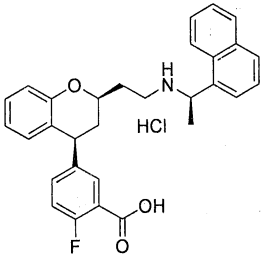
Tiếp theo, muối HCl của các hợp chất amino này được điều chế theo quy trình muối hydroclorua tương tự như được nêu trong Ví dụ-72a, 72b.

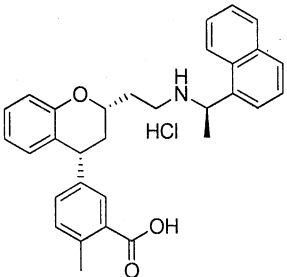
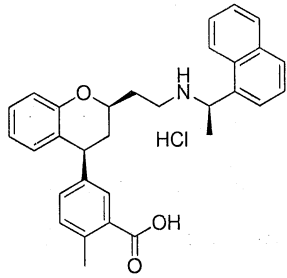
m/z -470; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 13,25 (bs, 1H), 9,98 (bs, 1H), 9,27 (bs, 1H), 8,28-8,26 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 8,03-7,98 (m, 3H), 7,66-7,59 (m, 4H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,29-7,25 (dd, $J=8,8$ & 2 Hz, 1H), 7,09-7,05 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 1H), 6,76-6,70 (m, 2H), 6,55-6,53 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 5,38-5,36 (m, 1H), 4,33-4,26 (m, 2H), 3,30-3,24 (m, 1H), 3,10-2,90 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 3H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,69-1,67 (d, $J=6,8$ Hz, 3H).

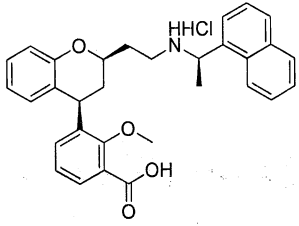
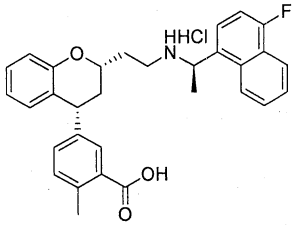
Các Ví dụ 122 đến 129 được đưa ra trong Bảng 8 dưới đây được điều chế theo quy trình thủy phân este tương tự như được nêu trong Ví dụ 121 bằng cách sử dụng hợp chất este thích hợp của Ví dụ 51 đến 58.

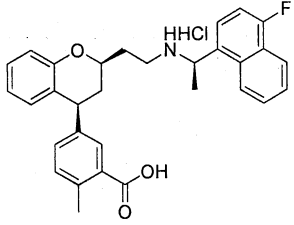
Tiếp theo, muối HCl của các hợp chất amino này được điều chế theo quy trình muối hydroclorua tương tự như được nêu trong Ví dụ 72a, 72b;

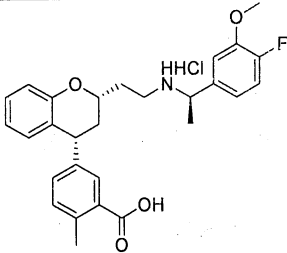
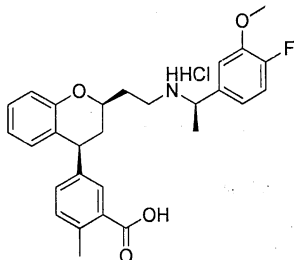
Bảng 8:

Ví dụ Số	Ví dụ Este số	Cấu trúc	Khối lượng (m/z)
122	51	hydroclorua của axit 2-flo-5-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(2-(((<i>R</i>)-1-(naphthalen-1-yl)ethyl) amino) ethyl)chroman-4-yl)benzoic  ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,3-12,9 (bs, 1H), 9,40-9,30 (bs, 1H), 9,40 (bs, 1H), 8,29-8,27 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 8,03-7,95 (m, 3H), 7,70-7,50 (m, 4H), 7,45-7,40 (m,	470,42

		1H), 7,30-7,20 (t, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 6,77-6,6,71 (m, 2H), 6,55-6,6,53 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,45-5,40 (m, 1H), 4,32-4,29 (m, 2H), 3,30-3,15 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 3H), 1,80-1,77 (m, 1H), 1,70-1,68 (d, $J = 6$ Hz, 3H).	
123	52	hydroclorua của axit 2-metyl-5-((2<i>S</i>,4<i>R</i>)-2-(2-(((<i>R</i>)-1-(naphthalen-1-yl)etyl) amino)etyl)chroman-4-yl)benzoic  $^1\text{HNMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 12,65 (bs, 1H), 9,95 (bs, 1H), 9,25 (bs, 1H), 8,25-8,23 (d, $J = 8,4$Hz, 1H), 8,02-7,98 (t, $J = 7,6$Hz, 2H), 7,83-7,81 (d, $J = 6,8$Hz, 1H), 7,66-7,58 (m, 4H), 7,27-7,22 (m, 2H), 7,08-7,04 (t, $J = 7,6$Hz, 1H), 6,75-6,69 (m, 2H), 6,53-6,52 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,35-5,33 (m, 1H), 4,26-4,02 (m, 2H), 3,29-3,23 (m, 1H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,16-2,11 (m, 1H), 2,08-2,02 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,68-1,66 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H)	466,1 0
124	53	hydroclorua của axit 2-metyl-5-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(2-(((<i>R</i>)-1-(naphthalen-1-yl)etyl) amino)etyl)chroman-4-yl)benzoic  $^1\text{HNMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 12,84 (bs, 1H), 9,68 (bs,	466,3 6

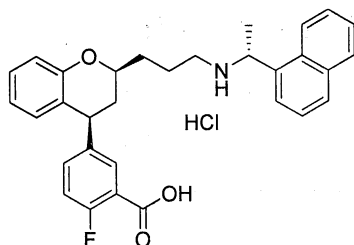
		1H), 9,16 (bs, 1H), 8,29-8,27 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 8,03-7,99 (m, 2H), 7,85-7,93 (d, $J=7,2\text{Hz}$, 1H), 7,67-7,59 (m, 4H), 7,27-7,26 (m, 2H), 7,09-7,05 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 1H), 6,75-6,70 (m, 2H), 6,55-6,53 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 5,38-5,37 (m, 1H), 4,28-4,22 (m, 2H), 3,29-3,26 (m, 1H), 3,24-3,14 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,16-2,07 (m, 3H), 1,84-1,75 (m, 1H), 1,70-1,69 (d, $J=6,4\text{ Hz}$, 3H)	
125	54	hydroclorua của axit 2-metoxi-3-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-(2-(((<i>R</i>)-1-(naphthalen-1-yl)etyl) amino)etyl)chroman-4-yl)benzoic  $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 13,3 (bs, 1H), 9,80 (bs, 1H), 9,30 (bs, 1H), 8,29-8,27 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 8,03-7,97 (m, 3H), 7,66-7,58 (m, 4H), 7,15-7,03 (m, 3H), 6,75-6,70 (m, 2H), 6,54-6,52 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 5,45-5,40 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,40-4,32 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,24-3,22 (m, 1H), 3,15-3,11 (m, 1H), 2,14-2,08 (m, 3H), 1,90-1,75 (m, 1H), 1,71-1,69 (d, $J=6,8\text{Hz}$, 3H)	482,1
126	55	hydroclorua của axit 5-((2<i>S</i>,4<i>R</i>)-2-(2-(((<i>R</i>)-1-(4-flonaphthalen-1-yl)etyl) amino) etyl)chroman-4-yl)-2-metylbenzoic 	484,1

		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆): δ 12,84 (bs, 1H), 9,81 (bs, 1H), 9,20 (bs, 1H), 8,37-8,35 (d, <i>J</i> = 8,4Hz, 1H), 8,16-8,14 (m, 1H), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,75-6,68 (m, 2H), 6,54-6,52 (d, <i>J</i> = 8,0Hz, 1H), 5,36-5,35 (m, 1H), 4,28-4,21 (m, 2H), 3,28-3,26 (m, 1H), 3,01-2,99 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,17-2,06 (m, 3H), 1,85-1,76 (m, 1H), 1,70-1,68 (d, <i>J</i> = 6,8Hz, 3H)	
127	56	hydroclorua của axit 5-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(2-(((<i>R</i>)-1-(4-flonaphtalen-1-yl)etyl) amino) etyl)chroman-4-yl)-2-metylbenzoic  ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,8 (bs, 1H), 9,8 (bs, 1H), 9,20 (bs, 1H), 8,37-8,35 (d, <i>J</i> = 8,4Hz, 1H), 8,16-8,14 (m, 1H), 8,01-7,97 (m, 1H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,54 -7,49 (m, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,75-6,70 (m, 2H), 6,55 -6,53 (d, <i>J</i> = 8Hz, 1H), 5,35-5,32 (m, 1H), 4,29-4,21 (m, 2H), 3,23 -3,21 (m, 1H), 3,13-3,11 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,15-2,07 (m, 3H), 1,90-1,75 (m, 1H) 1,70-1,68 (d, <i>J</i> = 6,8Hz, 3H)	484,1
128	57	hydroclorua của axit 5-((2<i>S</i>,4<i>R</i>)-2-(2-(((<i>R</i>)-1-(4-flo-3-metoxo phenyl) etyl) amino) etyl) chroman-4-yl)-2-metylbenzoic	463,9

		 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,84 (bs, 1H), 9,50 (bs, 1H), 9,30 (bs, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57-7,54 (d, <i>J</i>=8,4, 1H), 7,32-7,26 (m, 3H), 7,15-7,05 (m, 2H), 6,76-6,72 (m, 2H), 6,54-6,52 (d, <i>J</i>=7,6Hz, 1H), 4,41-4,39 (m, 1H), 4,27-4,23 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,08-3,01 (m, 1H), 2,95-2,88 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,16-2,11 (m, 1H), 2,01-1,99 (m, 2H), 1,80-1,76 (m, 1H), 1,58-1,56 (d, <i>J</i>=6,4Hz, 3H)	
129	58	hydroclorua của axit 5-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(2-(((<i>R</i>)-1-(4-fluoro-3-methoxy phenyl)ethyl) amino)ethyl)chroman-4-yl)-2-methylbenzoic  ¹H NMR (400MHz, DMSO- d₆): δ 12,84 (bs, 1H), 9,7 (bs, 1H), 9,3 (bs, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,60-7,58 (d, <i>J</i>= 8,4 Hz, 1H), 7,31-7,25 (m, 3H), 7,14-7,05 (m, 2H), 6,76-6,70 (m, 2H), 6,55-6,53 (d, <i>J</i>= 7,6Hz, 1H), 4,42-4,40 (m, 1H), 4,27-4,22 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,07-3,01 (m, 1H), 2,91-2,88 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,17-2,12 (m, 1H), 2,07-2,01(m, 2H), 1,85-1,76 (m, 1H), 1,59-1,57(d, <i>J</i>= 6,4Hz, 3H)	463,9

Ví dụ 130

Hydroclorua của axit 2-flu-5-((2*S*, 4*S*)-2-(3-(((*R*)-1-(naphthalen-1-yl)ethyl) amino) propyl) chroman-4-yl)benzoic



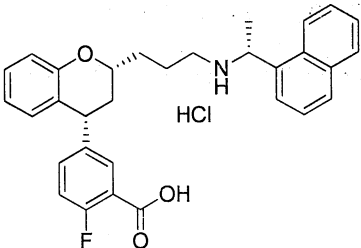
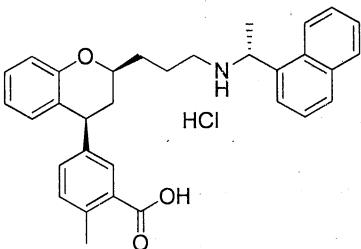
Lithi hydroxit monohydrat (0,028 g, 1,2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất của Ví dụ 59 (0,120 g, 0,24mmol) trong metanol (6mL), THF (6mL) và nước (1mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong 4 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Dung môi được chưng cất trong chân không sau đó được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C và được axit hóa bằng dung dịch HCl loãng [pH=3 đến 4], chất rắn thu được được lọc và được nghiền với ete HCl và được làm bay hơi đến khô để thu được hợp chất đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. (90 mg, 70 %).

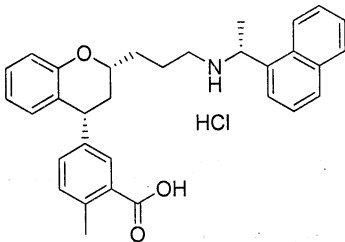
m/z : 484,3; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,3 (bs, 1H), 9,71 (bs, 1H), 9,22 (bs, 1H), 8,26-8,24 (d $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 8,02-7,98 (m, 3H), 7,83 (m, 1H), 7,65-7,57 (m, 4H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,30-7,25 (dd, $J=8,8$, 2Hz, 1H), 7,09-7,05 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 6,69-6,67 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 6,54-6,52 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 5,34-5,32 (m, 1H), 4,30-4,27 (m, 1H), 4,12-4,11 (m, 1H), 3,09-3,00 (m, 1H), 2,89-2,86 (m, 1H), 2,13-2,09 (m, 1H), 1,88-1,66 (m, 8H).

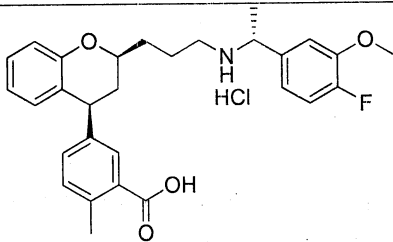
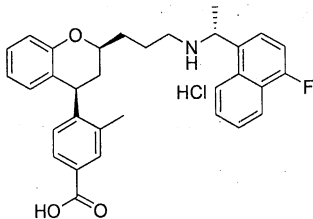
Các Ví dụ 131 đến 137 được đưa ra trong Bảng 9 dưới đây được điều chế theo các quy trình tương tự như được nêu trong Ví dụ 130 nêu trên bằng cách sử dụng hợp chất este thích hợp của Ví dụ 60 đến 66.

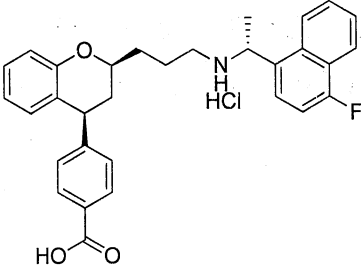
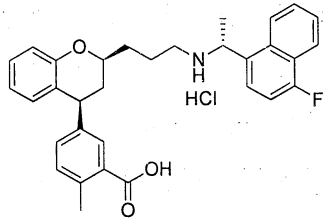
Tiếp theo, muối HCl của các hợp chất amino này được điều chế theo quy trình muối hydroclorua tương tự như được nêu trong Ví dụ 72a, 72b.

Bảng 9:

Ví dụ số	Ví dụ Este số	Cấu trúc	Khối lượng (m/z)
131	60	hydroclorua của axit 2-flo-5-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-(3-(((<i>R</i>)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino) propyl)chroman-4-yl)benzoic  ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 13,6 (bs, 1H), 9,75 (bs, 1H), 9,20 (bs, 1H), 8,29-8,27 (d, <i>J</i>=8,4Hz, 1H), 8,01-7,96 (m, 3H), 7,65-7,59 (m, 4H), 7,41-7,40 (m, 1H), 7,29-7,24 (dd, <i>J</i>=8,4 & 2Hz, 1H), 7,07-7,03 (t, <i>J</i>=7,2Hz, 1H), 6,756,71 (dd, <i>J</i>=8,4 & 1,2Hz, 1H), 6,56-6,51 (m, 2H), 5,34-5,32 (m, 1H), 4,32-4,27 (m, 1H), 4,13-4,08 (m, 1H), 3,05-3,03 (m, 1H), 2,89-2,86 (m, 1H), 2,13-2,08 (m, 1H), 1,95-1,82 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 6H).	484,36
132	61	hydroclorua của axit 2-metyl-5-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-2-(3-(((<i>R</i>)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino) propyl)chroman-4-yl)benzoic  ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12,84 (bs, 1H), 9,95, (bs, 1H), 9,35 (bs, 1H), 8,28-8,26 (d, <i>J</i>=8Hz, 1H),	479,3

		8,05-7,97 (m, 3H), 7,64-7,57 (m, 4H), 7,27-7,22 (m, 2H), 7,08-7,03 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 6,74-6,67 (m, 2H), 6,53-6,51 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 5,34-5,33 (m, 1H), 4,25-4,21 (m, 1H), 4,13-4,09 (m, 1H), 3,10-2,95 (m, 1H), 2,90-2,75 (m, 1H), 2,45(s, 3H), 2,10-2,06 (m, 1H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,78-1,65 (m, 6H).	
133	62	hydroclorua của axit 2-metyl-5-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-(3-(((<i>R</i>)-1-(naphthalen-1-yl) etyl) amino) propyl)chroman-4-yl)benzoic  $^1\text{HNMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 12,82 (bs, 1H), 9,83 (bs, 1H), 9,24 (bs, 1H), 8,29-8,27 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 8,04-7,98 (m, 3H), 7,65-7,58 (m, 4H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,06-7,02 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 1H), 6,73-6,69 (t, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 6,55-6,51 (m, 2H), 5,34-5,33 (m, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 4,14 -4,08 (m, 1H), 3,1-2,91 (m, 1H), 2,95-2,75 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,10-2,07 (m, 1H), 1,91-1,87 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 6H).	479,3
134	63	hydroclorua của axit 5-((2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2-(3-(((<i>R</i>)-1-(4-flo-3-metoxypheñyl) etyl) amino)propyl)chroman-4-yl)-2-metylbenzoic	478,42

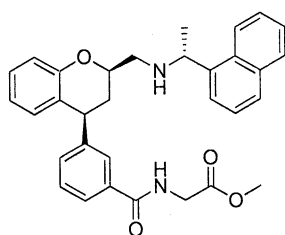
		 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,84 (bs, 1H), 9,45 (bs, 1H), 9,25 (bs, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55 (dd, <i>J</i>=8,4 Hz & <i>J</i>=1,6 Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 3H), 7,13-7,05 (m, 2H), 6,75-6,71 (m, 2H), 6,54 (d, <i>J</i>= 7,6 Hz, 1H), 4,38-4,36 (m, 1H), 4,28-4,23 (m, 1H), 4,17-4,12 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 2,14 -2,09 (m, 1H), 1,91-1,89 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,70-1,67 (m, 2H), 1,58 (d, <i>J</i>=6,8 Hz, 3H).	
135	64	hydroclorua của axit 4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-2-(3-(((<i>R</i>)-1-(4-flonaphtalen-1-yl)etyl) amino) propyl)chroman-4-yl)-3-metylbenzoic  ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 12,81 (bs, 1H), 9,77 (bs, 1H), 9,23 (bs, 1H), 8,37-8,35 (d, <i>J</i>= 8,0Hz, 1H), 8,15-8,13 (d, <i>J</i>=7,6 Hz, 1 H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,79-7,67 (m, 4H), 7,52-7,47 (dd, <i>J</i>= 8,4,2 Hz, 1H), 7,08-7,04 (t, <i>J</i>=7,6 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,74-6,70 (t, <i>J</i>= 7,6 Hz, 1 H), 6,68-6,66 (d, <i>J</i>= 8,4Hz, 1H), 6,48-6,47 (d, <i>J</i>= 7,2 Hz, 1H), 5,32-5,30 (m, 1H), 4,53-4,51 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,11-3,00 (m, 1H), 2,89-2,80 (m,	498,5

		1H), 2,46(s, 3H), 2,11-2,0 (m, 1H), 1,99-1,65 (m, 3H), 1,70-1,68 (m, 5H).	
136	65	hydroclorua của axit 4-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-2-(3-(((<i>R</i>)-1-(4-flonaphtalen-1-yl)etyl) amino) propyl)chroman-4-yl)benzoic  ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12,90 (bs, 1H), 9,66 (bs, 1H), 9,20 (bs, 1H), 8,37-8,35 (d, <i>J</i>=8,0 Hz, 1H), 8,15-8,14 (d, <i>J</i>=7,2Hz, 1H), 7,98-7,95 (m, 1H), 7,91-7,89 (d, <i>J</i>=8Hz, 2H), 7,76-7,68 (m, 2H), 7,52-7,48 (dd, <i>J</i>=8,4,2 Hz, 1H), 7,29-7,27 (d, <i>J</i>=8Hz, 2H), 7,09-7,07 (t, <i>J</i>=7,2Hz, 1H), 6,74-6,71 (t, <i>J</i>=7,6Hz, 1H), 6,68-6,66 (d, <i>J</i>=8Hz, 1H), 6,52-6,50 (d, <i>J</i>=7,6Hz, 1H), 5,32-5,31 (m, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 4,15-4,12 (m, 1H), 3,15-3,00 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,14-2,08 (m, 1H), 1,90- 1,75 (m, 3H), 1,69-1,67 (m, 5H).	484,0
137	66	hydroclorua của axit 5-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-2-(3-(((<i>R</i>)-1-(4-flonaphtalen-1-yl)etyl) amino) propyl)chroman-4-yl)-2-metylbenzoic 	498,5

		¹ H NMR (400 MHz,DMSO-d ₆): δ 12,84 (bs, 1H), 9,74 (bs, 1H), 9,24 (bs, 1 H), 8,37-8,35 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 8,15-8,13 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 8,01-7,97 (m, 1H), 7,76-7,69 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,52 -7,47 (dd, <i>J</i> =8,4,2Hz, 1H), 7,27-7,22 (m, 2H), 7,07-7,04 (t, <i>J</i> =7,2 Hz, 1 H), 6,74-6,70 (t, <i>J</i> = 7,6Hz, 1H), 6,67-6,65 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,54-6,52 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 5,32-5,31 (m, 1 H), 4,26-4,21 (m, 1H), 4,13-4,11 (m, 1H), 3,10-3,04 (m, 1 H), 2,89-2,87 (m, 1H), 2,46(s, 3 H), 2,08-2,03 (m, 1 H), 1,90-1,70 (m,3H), 1,68-1,63 (m, 5H).	
--	--	--	--

Ví dụ 138

Metyl 2-(3-(((2*R*, 4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino) metyl) chroman-4-yl) benzamido) axetat

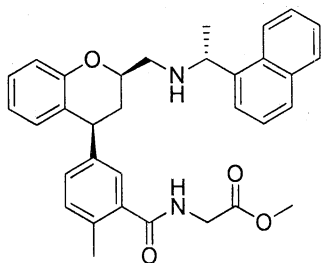


(3-(etyliminometylenamino)-*N,N*-dimetylpropan-1-amin) (EDC) (0,062g, 0,325mmol), HOBT (0,05g,0,325mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (DIPEA) (0,153g, 1,18mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất của Ví dụ 73 (0,14g, 0,295mmol) trong THF (10mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút. Sau đó, glyxin metyl este hydroclorua (0,037g, 0,295mmol) được bổ sung vào dung dịch này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20mL) và hợp chất được chiết với etyl axetat (20mLX2). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (20mL) sau đó là dung dịch nước muối (20mL). Lớp hữu cơ được

làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô (0,14g, hiệu suất 93%); m/z -509,1.

Ví dụ 139

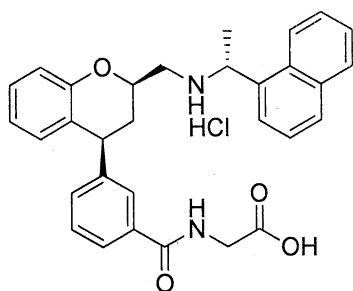
Metyl 2-(2-metyl-5-((2*R*, 4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphthalen-1-yl) etyl) amino) metyl) chroman-4-yl) benzamido) axetat



Hợp chất đề mục được điều chế theo quy trình tương tự như được nêu trong Ví dụ 138 bằng cách sử dụng hợp chất axit tương ứng của Ví dụ 84b; m/z -523,1.

Ví dụ 140

Hydroclorua của axit 2-(3-((2*R*, 4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphthalen-1-yl) etyl) amino) metyl) chroman-4-yl) benzamido)axetic



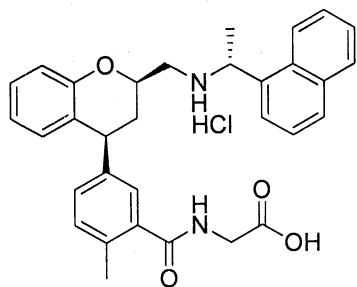
THF (5mL) và nước (2mL) lithi hydroxit monohydrat (0,035g, 1,47mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất của Ví dụ 138 (0,15g, 0,295mmol) trong metanol (5mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong qua đêm. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Dung môi được chưng cất trong chân không sau đó được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C và được axit hóa bằng dung dịch HCl loãng [pH=3 đến 4]. Chiết sản phẩm với etyl axetat (10mLX2), rửa bằng nước (5mL X2) sau đó là dung dịch

nước muối (5mL), làm khô trên natri sulfat và được cô trong chân không để thu được chất rắn. Ete HCl (2mL) được bổ sung và được khuấy trong 10 phút. Dung môi được loại bỏ và chất rắn thu được được rửa bằng dietyl ete (2mL) sau đó là *n*-pentan (2mL), được làm khô để thu được sản phẩm dưới dạng muối hydroclorua. (0,1g, hiệu suất 64%);

m/z 495,1; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,5 (bs, 1H), 9,8 (bs, 1H), 9,5 (bs, 1H), 8,54-8,51 (m, 1H), 8,30-8,28 (m, 1H), 8,04-7,99 (m, 3H), 7,67-7,59 (m, 3H), 7,21-7,11 (m, 4H), 6,85-6,77 (m, 2H), 6,63-6,61 (m, 1H), 5,49 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 1H), 4,67 (d, $J=6,3\text{Hz}$, 1H), 4,27-4,25 (m, 1H), 3,86 (d, $J=6,2\text{Hz}$, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,21-2,19 (m, 1H), 2,0.-1,99 (m, 1H), 1,76 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 141

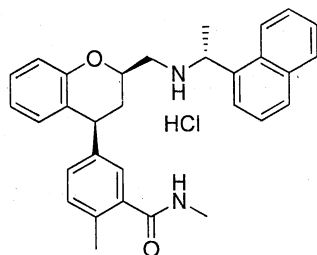
Hydroclorua của axit 2-(2-metyl-5-((2*R*, 4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino) metyl) chroman-4yl) benzamido) axetic



Hợp chất đề mục được điều chế theo quy trình tương tự như được nêu trong Ví dụ 140 bằng cách sử dụng este tương ứng Ví dụ 139 và lithi hydroxit hydrat; m/z 509,1; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,8 (bs, 1H), 9,5 (bs, 1H), 8,54-8,51 (m, 1H), 8,30-8,28 (m, 1H), 8,04-7,99 (m, 3H), 7,67-7,59 (m, 3H), 7,21-7,11 (m, 3H), 6,85-6,77 (m, 2H), 6,63-6,61 (m, 1H), 5,49 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 1H), 4,67 (d, $J=6,3\text{Hz}$, 1H), 4,27-4,25 (m, 1H), 3,86 (d, $J=6,24\text{Hz}$, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,21-2,19 (m, 1H), 2,0.-1,99 (m, 1H), 1,76 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H).

Ví dụ 142

Hydroclorua của *N*, 2-dimetyl-5-((2*R*, 4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino) metyl) chroman-4-yl) benzamit



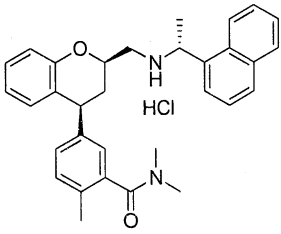
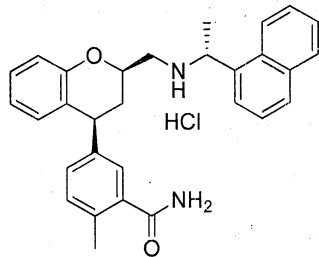
1,1'-cacbonyldiimidazol (CDI) (24,92 mg, 0,154mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất của Ví dụ 84b (100mg, 0,205mmol) trong DMF (3mL), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Metylamin hydroclorua (50 mg, 0,74mmol) và trietylamin (0,02mL, 0,143mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này và được gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C và được duy trì thêm trong 24 giờ. Tiến trình phản ứng được theo dõi bởi TLC. Phản ứng được làm lạnh bằng nước đá (3mL), chất rắn thu được được lọc và rửa bằng nước (5mL X 2). Làm khô chất rắn này ở nhiệt độ 45°C. Tiếp theo, muối HCl của hợp chất amino này được điều chế theo quy trình muối hydroclorua tương tự như được nêu trong Ví dụ 72a, 72b (18,5mg, 38,9 %)

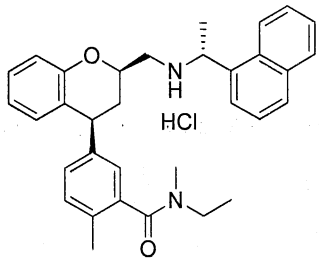
m/z -464,5; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 9,78 (bs, 1H), 9,43 (bs, 1H), 8,31 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 8,13 (q, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 8,05 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 2H), 7,99 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,71-7,60 (m, 2H), 7,20 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7,16-7,11 (m, 3H), 6,88 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6,81 (t, $J=6,8\text{Hz}$ & 8,4Hz, 1H), 6,62 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 5,5-5,48 (m, 1H), 4,46-4,61 (m, 1H), 4,26-4,22 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,21-2,16 (m, 1H), 1,99-1,95 (m, 1H), 1,76 (d, $J=6,8\text{ Hz}$, 3H).

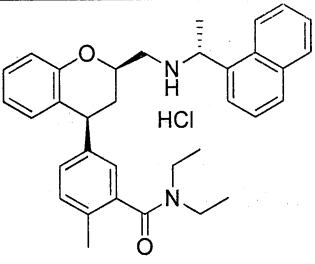
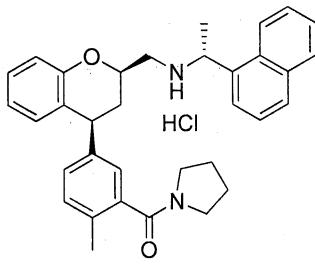
Các Ví dụ 143 đến 147 đưa ra trong Bảng 10 dưới đây được điều chế theo các quy trình tương tự nêu trên như được nêu trong Ví dụ 142 bằng cách sử dụng hợp chất axit thích hợp của Ví dụ 84b và amin thích hợp;

Tiếp theo, muối HCl của các hợp chất amino này được điều chế theo quy trình muối hydroclorua tương tự như được nêu trong Ví dụ 72a, 72b.

Bảng-10:

Ví dụ Số	Cấu trúc	Khối lượng (m/z)
143	hydroclorua của <i>N,N</i>,2-trimetyl-5-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-((((<i>R</i>)-1-(naphthalen-1-yl)etyl) amino)metyl)chroman-4-yl)benzamid  ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9,71 (bs, 1H), 9,34 (bs, 1H), 8,30 (d, <i>J</i>=8,4 Hz, 1H), 8,05 (t, <i>J</i>=7,6Hz & 8Hz, 2H), 7,96 (d, <i>J</i>=7,6 Hz, 1H), 7,68-7,60 (m, 3H), 7,28 (d, <i>J</i>=8Hz, 1H), 7,16-7,11 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,88 (d, <i>J</i>=8Hz, 1H), 6,81 (d, <i>J</i>=6,8 Hz, 1H), 6,59 (d, <i>J</i>=7,6Hz, 1H), 5,49-5,47 (m, 1H), 4,65-4,60 (m, 1H), 4,27- 4,23 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,23-2,16 (m, 1H), 2,02-2,11 (m, 1H), 1,75 (d, <i>J</i>=6,8 Hz, 3H).	478,6
144	hydroclorua của 2-metyl-5-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-((((<i>R</i>)-1-(naphthalen-1-yl)etyl) amino) metyl)chroman-4-yl)benzamid  ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 9,80 (bs,1H), 9,44	450,7

	(bs, 1H), 8,28 (d, $J=8,4$ Hz, H), 8,05 (m, 3H), 7,68 (m, 3H), 7,61 (bs, 1H), 7,36 (bs, 1H), 7,19-7,09 (m, 4H), 6,88 (d, $J=6,8$ Hz & $0,8$ Hz, 1H), 6,81 (t, $J=6,8$ Hz & $0,8$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 5,49-5,48 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,26-4,22 (m, 1H), 3,32-3,31 (m, 1H), 3,25-3,24 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,21-2,17 (m, 1H), 1,99-1,91 (m, 1H), 1,76 (d, $J=6,8$ Hz, 3H).	
145	hydroclorua của <i>N</i>-etyl-<i>N</i>,2-dimetyl-5-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naphtalen-1-yl) etyl)amino)metyl)chroman-4-yl)benzamid  ^1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9,71 (bs, 1H), 9,35 (bs, 1H), 8,30 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,05 (t, $J=7,6$ Hz & 8 Hz, 2H), 7,96 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,67-7,60 (m, 3H), 7,23-7,22 (m, 1H), 7,16-7,09 (m, 2H), 6,88 (d, $J=8$ Hz, 2H), 6,81 (t, $J=7,6$ Hz & 7,2 Hz, 1H), 6,59 (t, $J=6,4$ Hz & 7,2 Hz, 1H), 5,49-5,47 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,26-4,24 (m, 1H), 3,39-3,37 (m, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,75 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,12 (t, $J=6$ Hz, 3H).	493,49
146	hydroclorua của <i>N,N</i> -dietyl-2-metyl-5-((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino)metyl)chroman-4-yl)benzamid	493,49

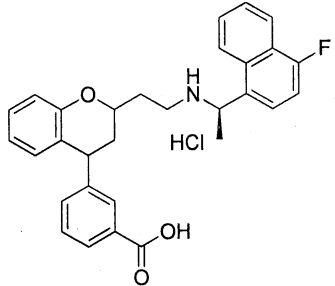
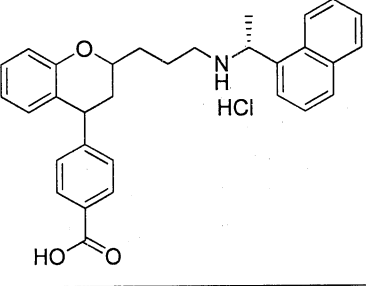
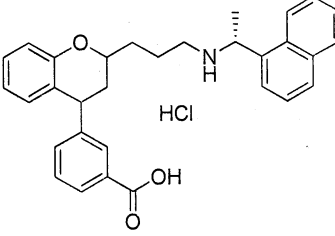
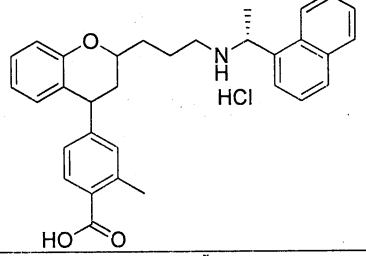
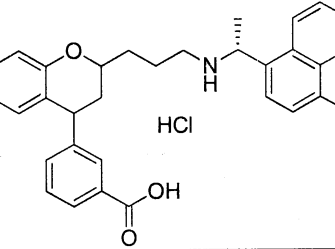
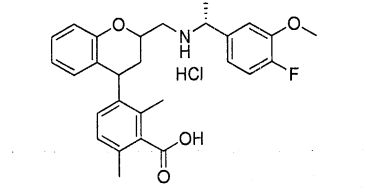
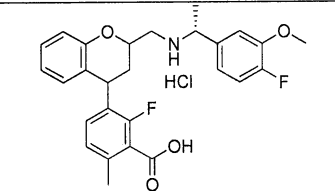
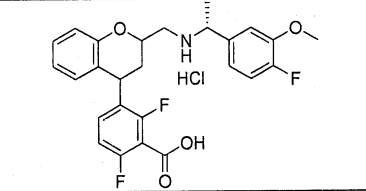
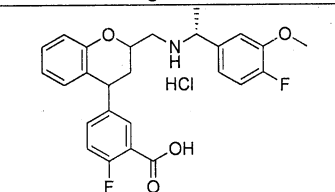
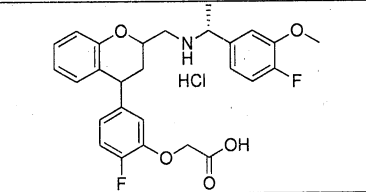
	 ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9,69 (bs, 1H), 9,35 (bs, 1H), 8,3 0 (d, <i>J</i>=8,4 Hz, 1H), 8,06 (t, <i>J</i>= 8 Hz, 2H), 7,94 (d, <i>J</i>=7,2 Hz, 1H), 7,67-7,60 (m, 3H), 7,23 (d, <i>J</i>=8Hz, 1H), 7,21-7,12 (m, 2H), 6,88 (d, <i>J</i>=7,2 Hz, 2H), 6,81 (t, <i>J</i>=7,6 Hz & 7,2 Hz, 1H), 6,58 (d, <i>J</i>=7,6 Hz, 1H), 5,48 -5,47 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,28-4,24 (m, 1H), 3,39 (m, 4H), 3,27 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,96-1,92 (m, 1H), 1,75 (d, <i>J</i>=6,8 Hz, 3H), 1,14 (m, 6H).	
147	hydroclorua của (2-metyl-5-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino)metyl)chroman-4-yl)phenyl)(pyrrolidin-1-yl) metanon  ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9,99 (bs, 1H), 9,58 (bs, 1H), 8,30 (d, <i>J</i>=8,4 Hz, 1H), 8,04-8,00 (m, 3H), 7,67-7,59 (m, 3H), 7,22 (d, <i>J</i>= 8 Hz, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,87 (d, <i>J</i>=7,6 Hz, 1H), 6,81 (d, <i>J</i>=1,2 Hz, 1H), 6,58 (d, <i>J</i>=7,6 Hz, 1H), 5,50-5,47 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,25-4,21 (m, 1H), 3,43-3,37 (m, 2H), 3,35-3,28 (m, 2H), 3,06-2,94 (m, 2H), 2,23-2,22	504,6

	(m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,94-1,9 (m, 1H), 1,78 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,73 (m, 4H).	
--	--	--

Các Ví dụ 148 đến 165 đưa ra trong Bảng 11 dưới đây có thể được điều chế theo các quy trình tương tự như được nêu trong bản mô tả này trên đây bằng cách sử dụng các hợp chất trung gian được thể thích hợp.

Bảng 11:

Ví dụ số	Cấu trúc	Ví dụ số	Cấu trúc
148		149	
150		151	
152		153	
154		155	

156		157	
158		159	
160		161	
162		163	
164		165	

Hoạt tính dược lý *in-vitro*

Một số hợp chất minh họa nhất định trong phạm vi của sáng chế được sàng lọc về hoạt tính CaSR theo quy trình được đưa ra dưới đây. Việc sàng lọc các hợp chất cũng có thể được tiến hành bởi các phương pháp và quy trình đã được biết với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này.

Phương pháp thử nghiệm *in-vitro* đối với chất bắt chước tác động của canxi thông qua quá trình điều biến thụ thể cảm biến canxi (CaSR):

Khả năng điều biến thụ thể cảm biến canxi của các hợp chất được xác định bằng cách đo sự tăng canxi nội bào $[Ca^{2+}]_i$. Các tế bào HEK293 đã được chuyển nhiễm ổn định biểu hiện vector hCaSR_pTriEx-3 hygro được phát triển. Các tế bào được phát triển qua đêm trên đĩa có 96 lỗ đến độ bao phủ bề mặt 80% trong Ham's F12 chứa 20% FBS ở nhiệt độ 37°C, 5% CO₂. Sau đó, các tế bào được rửa kỹ bằng chất đệm 20mM HEPES chứa 126mM NaCl₂, 1mM MgCl₂ và 4mM KCl để loại bỏ các thành phần huyết thanh mà có thể cản trở thử nghiệm. Các tế bào được nạp thuốc nhuộm Fluo4NW cảm biến canxi trong chất đệm bazơ HEPES chứa 0,1% BSA và 1mg/ml glucoza trong 30 phút để xác định sự thay đổi canxi nội bào. Hoạt tính của các hợp chất được xác định trong FLIPR sử dụng 0,3mM CaCl₂ trong chất đệm bazơ 20mM HEPES. Hiệu quả điều biến hoạt tính thụ thể của các hợp chất được xác định bằng cách tính toán các đáp ứng EC₅₀ đối với hợp chất đó trong thử nghiệm 8 điểm và được vẽ đồ thị bằng cách sử dụng GraphPad Prism 5.

Các hợp chất đã được điều chế được kiểm tra bằng cách sử dụng quy trình thử nghiệm trên đây và kết quả thu được được đưa ra dưới đây. Giá trị EC₅₀ (nM) của một số hợp chất đại diện được nêu trong Bảng 12.

Số liệu hoạt tính *in-vitro* được đưa ra trong Bảng 12 đối với các hợp chất đại diện.

Bảng 12:

Số ví dụ	Khoảng EC ₅₀
67, 72b, 73, 75, 81b, 83, 84b, 89b, 91, 93a, 93b, 99b, 102b, 104, 105b, 119b, 124, 136, 140	Ít hơn 20nM
88, 89a, 97, 101, 107b, 111, 146	20,01-50,00 nM
81a, 98a, 98b, 108a, 108b, 114, 116, 145	50,01-200 nM

Như vậy, phương pháp thử nghiệm *in-vitro* trên đây cho thấy rằng hợp chất theo sáng chế thể hiện hoạt tính chủ vận đối với CaSR, do đó cho thấy tính hữu dụng để điều trị bệnh, rối loạn có liên quan đến sự điều biến CaSR.

Hoạt tính *in-vivo* ở các con chuột CKD Wistar:

Các con chuột được cho ăn với chế độ ăn 0,75% adenin trong khoảng thời gian 28 ngày để phát triển bệnh thận mãn tính (CKD). Sau khi xác định huyết tương PTH vào ngày 28, động vật được chia ngẫu nhiên dựa trên mức PTH trong huyết tương (PTH nguyên vẹn) trước khi sử dụng chúng cho nghiên cứu. Các con chuột để đói qua đêm được lấy máu sau ổ mắt để thu gom mẫu máu cơ sở (0,5 ml). Các con chuột được định liều qua đường miệng với chất dẫn thuốc và với hợp chất thử nghiệm trong đó chúng được bào chế trong PEG 300:PG:Captisol (20:15:65). Sáu đến tám con chuột được sử dụng trong mỗi nhóm, sau đó, hợp chất theo sáng chế được cấp ở liều 1 mg/kg. Sau 2 giờ dùng liều qua đường miệng, các con chuột được cho ăn thức ăn và nước uống tùy thích. Các mẫu máu sau khi xử lý được thu gom bằng cách lấy máu sau ổ mắt trong điều kiện gây mê bằng ete nhẹ ở các thời điểm khác nhau để đánh giá PTH trong huyết tương. PTH trong huyết tương được đo bằng cách sử dụng bộ kit ELISA bánh kẹp (Immunotopics, USA). Sự ức chế PTH trong huyết tương tính theo phần trăm được tính toán đối với các giá trị cơ sở, riêng lẻ, chưa được xử lý bằng cách sử dụng Công thức sau:

$$\text{Phần trăm ức chế} = \frac{\text{Giá trị riêng lẻ trước khi xử lý} - \text{giá trị riêng lẻ sau khi xử lý}}{\text{Giá trị riêng lẻ trước khi xử lý}} \times 100$$

Hợp chất theo sáng chế, chẳng hạn, hợp chất của Ví dụ số 67, 72b, 84b, 89b, 119b, 124 được thấy là ức chế mức PTH trong huyết tương lớn hơn 80%.

Do vậy, phương pháp *in-vivo* trên đây cho thấy rằng hợp chất theo sáng chế thể hiện sự ức chế PTH trong huyết tương, do đó cho thấy tính hữu dụng để điều trị bệnh, rối loạn có liên quan đến sự điều biến CaSR.

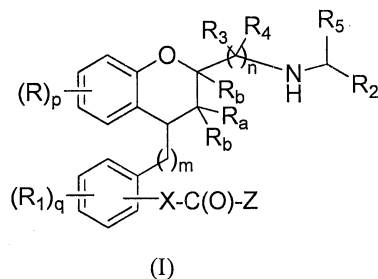
Tất cả các patent, đơn yêu cầu cấp patent và các tài liệu công bố khác trích dẫn trong đơn này đều được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Mặc dù một số phương án và ví dụ nhất định đã được mô tả chi tiết trên đây, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này rõ ràng sẽ hiểu rằng

có thể thực hiện nhiều cải biến đối với các phương án và ví dụ này mà không đi trệch khỏi phạm vi của sáng chế. Tất cả các cải biến này đều được dự định bao gồm trong các điểm yêu cầu bảo hộ dưới đây theo sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

R_a được chọn từ hydro, halogen, alkyl được thế hoặc không được thế, xcyano, xycloalkyl được thế hoặc không được thế và haloalkyl được thế hoặc không được thế;

R_b , mà có thể giống nhau hoặc khác nhau ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ hydro, halogen, alkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế và haloalkyl được thế hoặc không được thế;

R , mà có thể giống nhau hoặc khác nhau ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ halogen, hydroxy, alkyl được thế hoặc không được thế, haloalkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, OR_6 , nitro, xcyano, $-C(O)OR_6$, $-(CH_2)_r-C(O)OR_6$, $-O-C(O)OR_6$, $-O(CH_2)_r-C(O)OR_6$, $-NR_7R_8$, $-(CH_2)_r-NR_7R_8$, $-C(O)R_9$, $-C(O)NR_7R_8$, $-(CH_2)_r-C(O)NR_7R_8$, $-NR_7C(O)R_9$, $-S(O)_{0-2}R_6$, $-S(O)_2NR_7R_8$, và $-NR_7S(O)_2R_9$;

X được chọn từ liên kết, $-(CR_cR_d)_r-$, $-O-$, $-NR_7-$, $-NR_7(CR_cR_d)_r-$, $-O(CR_cR_d)_r-$, $-C(O)NR_7-$, $-C(O)NR_7(CR_cR_d)_r-$, $-(CR_cR_d)_rNR_7(CR_cR_d)_r-$, $-(CR_cR_d)_rxycloalkylen-$, xycloalkylen, $-xycloalkylen(CR_cR_d)_r-$ và $-O-xycloalkylen$ trong đó xycloalkylen có thể được thế hoặc không được thế;

R_c và R_d , mà có thể giống nhau hoặc khác nhau ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ hydro, halogen, hydroxy, xcyano, nitro, alkyl được thế hoặc không được thế, haloalkyl được thế hoặc không được thế và xycloalkyl được

thể hoặc không được thế; hoặc R_c và R_d , cùng với nhau với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng dạng vòng cacbon no có từ 3 đến 7 cạnh được thế hoặc không được thế;

Z là $-OR_6$ hoặc $-NR_{10}R_{11}$;

R_1 , mà có thể giống nhau hoặc khác nhau ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ halogen, nitro, xyano, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, haloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, $-OR_6$, $-C(O)R_9$, $-NR_7R_8$, $-(CH_2)_rNR_7R_8$, $-(CH_2)_r-C(O)OR_6$, $-O-C(O)OR_6$, $-O(CH_2)_r-C(O)OR_6$, $-C(O)NR_7R_8$, $-(CH_2)_r-C(O)NR_7R_8$, $-NR_7C(O)R_9$, $-S(O)_0-2R_7$, $-S(O)_2NR_7R_8$ và $-NR_7S(O)_2R_9$;

R_2 được chọn từ aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế và heteroxyclyl được thế hoặc không được thế;

R_3 và R_4 có thể giống nhau hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ hydro, halogen, alkyl được thế hoặc không được thế, haloalkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, alkoxy được thế hoặc không được thế, haloalkoxy được thế hoặc không được thế và xycloalkyl được thế hoặc không được thế;

R_5 là alkyl được thế hoặc không được thế;

R_6 , mà có thể giống nhau hoặc khác nhau ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, haloalkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, và aryl được thế hoặc không được thế;

R_7 và R_8 , mà có thể giống nhau hoặc khác nhau ở mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkylalkyl được thế hoặc không được thế; aryl được thế hoặc không được thế, arylalkyl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, heteroarylalkyl được thế hoặc không

được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, và heteroxyclylalkyl được thế hoặc không được thế; hoặc R_7 và R_8 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng dạng vòng có từ 3 đến 12 cạnh no hoặc chưa no, được thế hoặc không được thế, trong đó vòng dạng vòng chưa no có thể có một hoặc hai liên kết đôi;

ở mỗi lần xuất hiện, R_9 là alkyl được thế hoặc không được thế hoặc aryl được thế hoặc không được thế;

R_{10} và R_{11} có thể giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl được thế hoặc không được thế, alkynyl được thế hoặc không được thế, $-(CR_cR_d)_r-C(O)OR_6$, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkylalkyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, arylalkyl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, heteroarylalkyl được thế hoặc không được thế, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, và heteroxyclylalkyl được thế hoặc không được thế; hoặc R_{10} và R_{11} , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng dạng vòng có từ 3 đến 12 cạnh no hoặc chưa no, được thế hoặc không được thế, trong đó vòng dạng vòng chưa no có thể có một hoặc hai liên kết đôi;

‘n’ là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3, kể cả hai đầu mút;

‘m’ là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3, kể cả hai đầu mút;

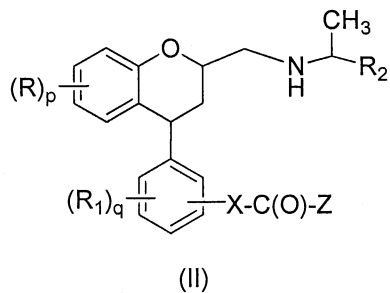
‘p’ là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4, kể cả hai đầu mút;

‘q’ là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3, kể cả hai đầu mút; và

‘r’ là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3, kể cả hai đầu mút;

hoặc muối được dụng của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (II):



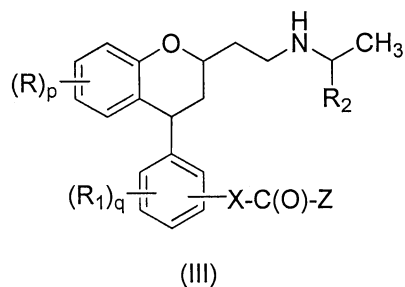
hoặc muối được dụng của chúng;

trong đó:

R_2 là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc naphtyl được thế hoặc không được thế;

R , R_1 , X , Z , 'p' và 'q' là như được xác định trong điểm 1.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (III):



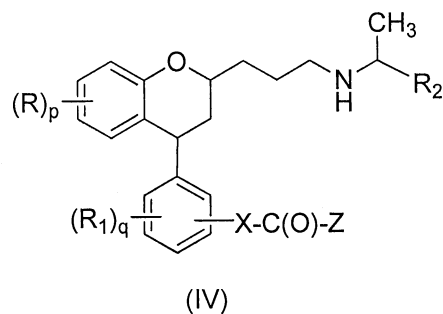
hoặc muối được dụng của chúng;

trong đó:

R_2 là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc naphtyl được thế hoặc không được thế;

R , R_1 , X , Z , 'p' và 'q' là như được xác định trong điểm 1.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (IV):



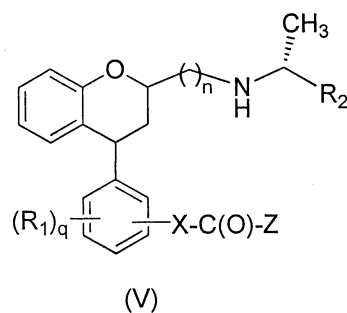
hoặc muối được dụng của chúng;

trong đó,

R_2 là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc naphthyl được thế hoặc không được thế;

R , R_1 , X , Z , 'p' và 'q' là như được xác định trong điểm 1.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (V):



hoặc muối được dụng của chúng;

trong đó,

R_2 là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc naphthyl được thế hoặc không được thế;

R_1 , X , Z , 'n', và 'q' là như được xác định trong điểm 1.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó 'm' bằng 0 hoặc 1.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó 'p' bằng 0 hoặc 1.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó 'q' bằng 0, 1 hoặc 2.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_1 được chọn từ halogen, alkyl được thế hoặc không được thế, haloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xyano, $-OR_6$, $-C(O)alkyl$, trong đó R_6 là hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, hoặc haloalkyl được thế hoặc không được thế; và 'q' bằng 0, 1, hoặc 2.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_2 là aryl được thế hoặc không được thế trong đó aryl là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc naphthyl được thế hoặc không được thế.

11. Hợp chất theo điểm 2, trong đó (các) phần tử thế trên phenyl hoặc naphthyl có thể là một hoặc nhiều phần tử thế và độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, alkyl được thế hoặc không được thế, haloalkyl được thế hoặc không được thế, và alkoxy được thế hoặc không được thế.

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó X được chọn từ liên kết, $-(CR_cR_d)_r-$, $-O-$, $-NR_7-$, $-NR_7(CR_cR_d)_r-$, $-O(CR_cR_d)_r-$, $-C(O)NR_7-$, $-C(O)NR_7(CR_cR_d)_r-$, $-(CR_cR_d)_rNR_7(CR_cR_d)_r-$, $-(CR_cR_d)_rxycloalkylen-$, xycloalkylen, xycloalkylen $(CR_cR_d)_r-$ và $-O-xycloalkylen$ trong đó xycloalkylen có thể được thế hoặc không được thế; R_7 là hydro hoặc alkyl được thế hoặc không được thế; R_c và R_d là hydro hoặc alkyl và 'r' bằng 1, 2 hoặc 3.

13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Z là $-OR_6$ trong đó R_6 được chọn từ hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, haloalkyl được thế hoặc không được thế, và aryl được thế hoặc không được thế.

14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Z là $NR_{10}R_{11}$ trong đó R_{10} và R_{11} có thể giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, $-(CR_cR_d)_r-C(O)OH$, $-(CR_cR_d)_r-C(O)O-alkyl$, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế hoặc arylalkyl được thế hoặc không được thế; hoặc R_{10} và R_{11} , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng dạng vòng no hoặc chưa no có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó vòng dạng vòng chưa no có thể có một hoặc hai liên kết đôi; trong đó R_c và R_d là hydro hoặc alkyl được thế hoặc không được thế và 'r' bằng 1, 2 hoặc 3.

15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_a là hydro; R_b là hydro; R_1 được chọn từ halogen, alkyl được thế hoặc không được thế, haloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xyano, $-OR_6$, $-C(O)alkyl$ trong đó R_6 là hydro, alkyl được thế hoặc không được thế hoặc haloalkyl được thế hoặc không được thế; 'q' bằng 0, 1, hoặc 2; R_2 là aryl được thế hoặc không được thế; R_3 là hydro; R_4 là hydro; R_5 là alkyl được thế hoặc không được thế; X được chọn từ liên kết, $-(CR_cR_d)_r-$, $-O-$, $-NR_7-$, $-NR_7(CR_cR_d)_r-$, $-O(CR_cR_d)_r-$, $-C(O)NR_7-$, $-C(O)NR_7(CR_cR_d)_r-$ trong đó R_7 là hydro hoặc alkyl được thế hoặc

không được thế, R_c và R_d là hydro hoặc alkyl được thế hoặc không được thế, 'r' bằng 1, 2, hoặc 3; Z là $-OR_6$ hoặc $NR_{10}R_{11}$ trong đó R_6 được chọn từ hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, haloalkyl được thế hoặc không được thế và aryl được thế hoặc không được thế; arylalkyl; R_{10} và R_{11} có thể giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, $-(CR_cR_d)_r-C(O)OH$, $-(CR_cR_d)_r-C(O)O-alkyl$, xycloalkyl được thế hoặc không được thế hoặc R_{10} và R_{11} cùng nhau có thể tạo thành vòng dạng vòng có từ 3 đến 12 cạnh no hoặc chưa no, được thế hoặc không được thế, trong đó vòng dạng vòng chưa no có thể có một hoặc hai liên kết đôi, 'n' bằng 1, 2 hoặc 3; 'm' bằng 0 hoặc 1; và 'p' bằng 0;

hoặc muối được dụng của chúng.

16. Hợp chất theo điểm 5, trong đó R_1 được chọn từ halogen, alkyl được thế hoặc không được thế, haloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xyano, $-OR_6$, $-C(O)alkyl$ trong đó R_6 là hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, hoặc haloalkyl được thế hoặc không được thế; 'q' bằng 0, 1, hoặc 2; R_2 là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc naphtyl được thế hoặc không được thế; X được chọn từ liên kết, $-(CR_cR_d)_r$, $-O-$, $-NR_7-$, $-NR_7(CR_cR_d)_r$, $-O(CR_cR_d)_r$, $-C(O)NR_7-$, $-C(O)NR_7(CR_cR_d)_r$ trong đó R_7 là hydro hoặc alkyl được thế hoặc không được thế, R_c và R_d là hydro hoặc alkyl được thế hoặc không được thế, 'r' bằng 1, 2, hoặc 3; Z là $-OR_6$ hoặc $NR_{10}R_{11}$ trong đó R_6 được chọn từ hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, haloalkyl được thế hoặc không được thế và aryl được thế hoặc không được thế; R_{10} và R_{11} có thể giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, $-(CR_cR_d)_r-C(O)OH$, $-(CR_cR_d)_r-C(O)O-alkyl$, xycloalkyl được thế hoặc không được thế hoặc R_{10} và R_{11} cùng nhau có thể tạo thành vòng dạng vòng có từ 3 đến 12 cạnh no hoặc chưa no, được thế hoặc không được thế, trong đó vòng dạng vòng chưa no có thể có một hoặc hai liên kết đôi; và 'n' bằng 1, 2 hoặc 3;

hoặc muối được dụng của chúng.

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

Metyl 2-flo-5-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-flo-5-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman -4-yl)benzoat;

Metyl-3-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl)chroman-4-yl) benzoat;

Metyl 2-metyl-3-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 3-metyl-5-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 4-metyl-3-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-etyl-5-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-etyl-5-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-isopropyl-5-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino) metyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-xyclopropyl-5-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino) metyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-xyclopropyl-5-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino) metyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2,6-diflo-3-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 4-flo-2-metyl-3-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino) metyl)chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 4-flo-2-metyl-3-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl)chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2,3-dimetyl-5-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 5-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl)chroman-4-yl)-2-(triflometyl)benzoat;

Metyl 2-metyl-5-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-metyl-5-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-flo-3-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman -4-yl)benzoat;

Metyl 3-flo-5-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman -4-yl)benzoat;

Metyl 4-flo-3-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman -4-yl)benzoat;

Metyl 2-metoxi-5-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-metoxi-3-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-metoxi-3-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 4-metoxi-3-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-(2-metyl-5-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetat;

Metyl 2-(3-metyl-5-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetat;

Metyl 2-(2-flo-5-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetat;

Metyl 2-(2-flo-5-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetat;

Metyl 2-(2-flo-3-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetat;

Metyl 2-(3-flo-5-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetat;

Metyl 2-(3-flo-5-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetat;

Metyl 2-(4-flo-3-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetat;

Metyl 2-metyl-2-(3-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)phenoxy)propanoat;

Metyl 4-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl)chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 4-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl)chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-metyl-4-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-metyl-4-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 4-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl)chroman-4-yl)-2-(triflometyl)benzoat;

- Metyl 4-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)-2-(triflometyl)benzoat;
- Metyl 2,6-diflo-4-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;
- Metyl 3-metoxo-4-((2*R*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;m
- Metyl 3-metoxo-4-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;
- Metyl 3-flo-4-((2*R*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;
- Metyl 2-flo-4-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;
- Metyl 2-(4-((2*R*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetat;
- Metyl 2-(4-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetat;
- Metyl 2-(2-flo-4-((2*R*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetat;
- Metyl 2-(2-flo-4-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetat;
- Metyl 2-(4-((2*R*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)phenyl)axetat;
- Metyl 2-(4-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)phenyl)axetat;
- Metyl 2-metyl-2-(4-((2*R*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)phenyl)propanoat;

Metyl 2-metyl-2-(4-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)phenyl)propanoat;

Metyl 3-metyl-4-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-flo-5-((2*S*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 3-((2*S*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl)chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-metyl-5-((2*S*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-metyl-5-((2*S*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-(4-((2*S*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetat;

Metyl 2-(4-((2*S*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetat;

Metyl 5-((2*R*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(4-flonaphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)-2-metylbenzoat;

Metyl 5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(4-flonaphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)-2-metylbenzoat;

Metyl 3-((2*R*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(4-flonaphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)-2-metoxibenzoat;

Metyl 3-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(4-flonaphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)-2-metoxibenzoat;

Metyl 4-((2*R*)-2-(((*R*)-1-(4-flo-3-metoxyphenyl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)-2-metylbenzoat;

Metyl 3-((2*R*)-2-((((*R*)-1-(4-flo-3-metoxyphenyl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)-2-metylbenzoat;

Metyl 5-((2*R*)-2-((((*R*)-1-(4-flo-3-metoxyphenyl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)-2-metylbenzoat;

Metyl 3-((2*R*)-2-((((*R*)-1-(4-flo-3-metoxyphenyl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)-5-metylbenzoat;

Metyl 3-((2*R*)-2-((((*R*)-1-(4-flo-3-metoxyphenyl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)-4-metylbenzoat;

Metyl 2-flo-5-((2*S*,4*R*)-2-(2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)etyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-flo-5-((2*R*,4*S*)-2-(2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)etyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-metyl-5-((2*S*,4*R*)-2-(2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)etyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-metyl-5-((2*R*,4*S*)-2-(2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)etyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-metoxi-3-((2*R*,4*R*)-2-(2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)etyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 5-((2*S*,4*R*)-2-(2-((((*R*)-1-(4-flonaphtalen-1-yl)etyl)amino)etyl) chroman-4-yl)-2-metylbenzoat;

Metyl 5-((2*R*,4*S*)-2-(2-((((*R*)-1-(4-flonaphtalen-1-yl)etyl)amino)etyl) chroman-4-yl)-2-metylbenzoat;

Metyl 5-((2*S*,4*R*)-2-(2-((((*R*)-1-(4-flo-3-metoxyphenyl)etyl)amino)etyl) chroman-4-yl)-2-metylbenzoat;

Metyl 5-((2*R*,4*S*)-2-(2-((((*R*)-1-(4-flo-3-metoxyphenyl)etyl)amino)etyl) hroman-4-yl)-2-metylbenzoat;

Metyl 2-flo-5-((2*S*,4*S*)-2-(3-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)propyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-flo-5-((2*R*,4*R*)-2-(3-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)propyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-metyl-5-((2*S*,4*S*)-2-(3-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino) propyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 2-metyl-5-((2*R*,4*R*)-2-(3-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino) propyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 5-((2*S*,4*S*)-2-(3-(((*R*)-1-(4-flo-3-metoxiphenyl)etyl)amino) propyl) chroman-4-yl)-2-metylbenzoat;

Metyl 4-((2*S*,4*S*)-2-(3-(((*R*)-1-(4-flonaphtalen-1-yl)etyl)amino)propyl) chroman-4-yl)-3-metylbenzoat;

Metyl 4-((2*S*,4*S*)-2-(3-(((*R*)-1-(4-flonaphtalen-1-yl)etyl)amino)propyl) chroman-4-yl)benzoat;

Metyl 5-((2*S*,4*S*)-2-(3-(((*R*)-1-(4-flonaphtalen-1-yl)etyl)amino)propyl) chroman-4-yl)-2-metylbenzoat;

hydroclorua của axit 2, 6-dimetyl-3-((2*R*, 4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino) metyl) chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2,6-dimetyl-3-((2*R*,4*S*)-2-(2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino) etyl)chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2,6-dimetyl-3-((2*R*,4*R*)-2-(3-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino) propyl) chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2,6-dimetyl-3-((2*S*,4*S*)-2-(3-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino) propyl) chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 3-((2*S*,4*S*)-2-(3-(((*R*)-1-(4-flo-3-metoxiphenyl)etyl) amino) propyl)chroman-4-yl)-2,6-dimetylbenzoic;

hydroclorua của axit 2-flo-5-((2R,4R)-2-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl)chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2-flo-5-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl)chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 3-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2-metyl-3-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl)chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 3-metyl-5-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl)chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 4-metyl-3-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl)chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2-etyl-5-((2R,4R)-2-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl)chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2-etyl-5-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl)chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2-isopropyl-5-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2-xyclopropyl-5-((2R,4R)-2-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2-xyclopropyl-5-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2,6-diflo-3-((2R,4R)-2-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 4-flo-2-metyl-3-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 4-flo-2-metyl-3-((2R,4R)-2-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl) chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2,3-dimetyl-5-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)metyl)chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 5-((2R,4S)-2-((((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino) metyl) chroman-4-yl)-2-(triflometyl) benzoic;

hydroclorua của axit 2-metyl-5-((2R,4R)-2-((((R)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino) metyl)chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2-metyl-5-((2R,4S)-2-((((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino) metyl)chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2-flo-3-((2R,4R)-2-((((R)-1-(naphtalen-1-yl) etyl)amino) metyl)chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 3-flo-5-((2R,4S)-2-((((R)-1-(naphtalen-1-yl) etyl)amino) metyl) chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 4-flo-3-((2R,4R)-2-((((R)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino) metyl)chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2-metoxý-5-((2R,4S)-2-((((R)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino) metyl)chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2-metoxý-3-((2R,4S)-2-((((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino)metyl)chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2-metoxý-3-((2R,4R)-2-((((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino)metyl) chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 4-metoxý-3-((2R,4R)-2-((((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino) metyl) chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2-(2-metyl-5-((2R,4S)-2-((((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino)metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetic;

hydroclorua của axit 2-(3-metyl-5-((2R,4S)-2-((((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino) metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetic;

hydroclorua của axit 2-(2-flo-5-((2R,4R)-2-((((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino)metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetic;

hydroclorua của axit 2-(2-flo-5-((2R,4S)-2-((((R)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino)metyl) chroman-4-yl) phenoxy) axetic;

hydroclorua của axit 2-(2-flo-3-((2R,4R)-2-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino)metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetic;

hydroclorua của axit 2-(3-flo-5-((2R,4R)-2-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino)metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetic;

hydroclorua của axit 2-(3-flo-5-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino) metyl) chroman-4-yl) phenoxy)axetic;

hydroclorua của axit 2-(4-flo-3-((2R,4R)-2-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino) metyl)chroman-4-yl) phenoxy)axetic;

hydroclorua của axit 2-metyl-2-(3-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino)metyl)chroman-4-yl)phenoxy)propanoic;

hydroclorua của axit 4-((2R,4R)-2-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino) metyl) chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 4-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino) metyl) chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2-metyl-4-((2R,4R)-2-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino) metyl)chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2-metyl-4-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino) metyl)chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 4-((2R,4R)-2-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino) metyl) chroman-4-yl)-2-(triflometyl) benzoic;

hydroclorua của axit 4-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino) metyl) chroman-4-yl)-2-(triflometyl) benzoic;

hydroclorua của axit 2,6-diflo-4-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino)metyl) chroman-4-yl)benzoic;

hydroclorua của axit 3-metoxi-4-((2R,4R)-2-(((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino) metyl) chroman-4-yl)benzoic;

hydroclorua của axit 3-metoxi-4-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphthalen-1-yl)etyl) amino)metyl) chroman-4-yl)benzoic;

hydroclorua của axit 3-flo-4-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphthalen-1-yl) etyl) amino) metyl)chroman-4-yl)benzoic;

hydroclorua của axit 2-flo-4-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphthalen-1-yl)etyl) amino) metyl)chroman-4-yl)benzoic;

hydroclorua của axit 2-(4-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphthalen-1-yl)etyl)amino) metyl)chroman-4-yl) phenoxy)axetic;

hydroclorua của axit 2-(4-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphthalen-1-yl)etyl) amino)metyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetic;

hydroclorua của axit 2-(2-flo-4-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphthalen-1-yl) etyl) amino)metyl)chroman-4-yl)phenoxy)axetic;

hydroclorua của axit 2-(2-flo-4-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphthalen-1-yl) etyl) amino)metyl)chroman-4-yl)phenoxy)axetic;

hydroclorua của axit 2-(4-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphthalen-1-yl)etyl)amino) metyl)chroman-4-yl) phenyl)axetic;

hydroclorua của axit 2-(4-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphthalen-1-yl)etyl) amino) metyl)chroman-4-yl) phenyl)axetic;

hydroclorua của axit 2-metyl-2-(4-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphthalen-1-yl)etyl) amino)metyl)chroman-4-yl)phenyl)propanoic;

hydroclorua của axit 2-metyl-2-(4-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphthalen-1-yl) etyl) amino)metyl)chroman-4-yl) phenyl) propanoic;

hydroclorua của axit 3-metyl-4-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphthalen-1-yl)etyl)amino) metyl)chroman-4-yl)benzoic;

hydroclorua của axit 2-flo-5-((2*S*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphthalen-1-yl)etyl) amino) metyl)chroman-4-yl)benzoic;

hydroclorua của axit 3-((2*S*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino) methyl) chroman-4-yl)benzoic;

hydroclorua của axit 2-metyl-5-((2*S*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino) methyl)chroman-4-yl)benzoic;

hydroclorua của axit 2-metyl-5-((2*S*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino) methyl) chroman-4-yl)benzoic;

hydroclorua của axit 2-(4-((2*S*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino) methyl) chroman-4-yl)phenoxy)axetic;

hydroclorua của axit 2-(4-((2*S*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)amino)methyl) chroman-4-yl) phenoxy)axetic;

hydroclorua của axit 4-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(4-flo-3-metoxypheyl) etyl) amino) methyl)chroman-4-yl)-2-metylbenzoic;

hydroclorua của axit 3-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(4-flo-3-metoxypheyl) etyl) amino)methyl)chroman-4-yl)-2-metylbenzoic;

hydroclorua của axit 5-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(4-flo-3-metoxypheyl) etyl) amino) methyl)chroman-4-yl)-2-metylbenzoic;

hydroclorua của axit 3-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(4-flo-3-metoxypheyl) etyl) amino)methyl)chroman-4-yl)-5-metylbenzoic;

hydroclorua của axit 3-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(4-flo-3-metoxypheyl) etyl) amino)methyl)chroman-4-yl)-4-metylbenzoic;

hydroclorua của axit 5-((2*R*,4*R*)-2-((((*R*)-1-(4-flonaphtalen-1-yl) etyl) amino) methyl)chroman-4-yl)-2-metylbenzoic;

hydroclorua của axit 5-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(4-flonaphtalen-1-yl) etyl) amino) methyl)chroman-4-yl)-2-metylbenzoic;

hydroclorua của axit 3-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(4-flonaphtalen-1-yl)etyl)amino) methyl)chroman-4-yl)-2-metoxi benzoic;

hydroclorua của axit 3-((2*R*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(4-flonaphtalen-1-yl)etyl) amino) metyl)chroman-4-yl)-2-metoxo benzoic;

hydroclorua của axit 2-flo-5-((2*S*, 4*R*)-2-(2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino) etyl) chroman-4-yl) benzoic;

hydroclorua của axit 2-flo-5-((2*R*,4*S*)-2-(2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino) etyl)chroman-4-yl)benzoic;

hydroclorua của axit 2-metyl-5-((2*S*,4*R*)-2-(2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino)etyl)chroman-4-yl)benzoic;

hydroclorua của axit 2-metyl-5-((2*R*,4*S*)-2-(2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino)etyl)chroman-4-yl)benzoic;

hydroclorua của axit 2-metoxo-3-((2*R*,4*R*)-2-(2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino)etyl)chroman-4-yl)benzoic;

hydroclorua của axit 5-((2*S*,4*R*)-2-(2-(((*R*)-1-(4-flonaphtalen-1-yl)etyl) amino) etyl)chroman-4-yl)-2-metylbenzoic;

hydroclorua của axit 5-((2*R*,4*S*)-2-(2-(((*R*)-1-(4-flonaphtalen-1-yl)etyl) amino) etyl)chroman-4-yl)-2-metylbenzoic;

hydroclorua của axit 5-((2*S*,4*R*)-2-(2-(((*R*)-1-(4-flo-3-metoxo phenyl) etyl) amino) etyl) chroman-4-yl)-2-metylbenzoic;

hydroclorua của axit 5-((2*R*,4*S*)-2-(2-(((*R*)-1-(4-flo-3-metoxo phenyl)etyl) amino)etyl)chroman-4-yl)-2-metylbenzoic;

hydroclorua của axit 2-flo-5-((2*S*, 4*S*)-2-(3-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino) propyl) chroman-4-yl)benzoic;

hydroclorua của axit 2-flo-5-((2*R*,4*R*)-2-(3-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino) propyl)chroman-4-yl)benzoic;

hydroclorua của axit 2-metyl-5-((2*S*,4*S*)-2-(3-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino) propyl)chroman-4-yl)benzoic;

hydroclorua của axit 2-metyl-5-((2*R*,4*R*)-2-(3-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino) propyl)chroman-4-yl)benzoic;

hydroclorua của axit 5-((2*S*,4*S*)-2-(3-(((*R*)-1-(4-flo-3-metoxypheyl)etyl) amino)propyl)chroman-4-yl)-2-metylbenzoic;

hydroclorua của axit 4-((2*S*,4*S*)-2-(3-(((*R*)-1-(4-flonaphtalen-1-yl)etyl) amino) propyl)chroman-4-yl)-3-metylbenzoic;

hydroclorua của axit 4-((2*S*,4*S*)-2-(3-(((*R*)-1-(4-flonaphtalen-1-yl)etyl) amino) propyl)chroman-4-yl)benzoic;

hydroclorua của axit 5-((2*S*,4*S*)-2-(3-(((*R*)-1-(4-flonaphtalen-1-yl)etyl) amino) propyl)chroman-4-yl)-2-metylbenzoic;

Metyl 2-(3-((2*R*, 4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino) metyl) chroman-4-yl) benzamido) axetat;

Metyl 2-(2-metyl-5-((2*R*, 4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino) metyl) chroman-4-yl) benzamido) axetat;

hydroclorua của axit 2-(3-((2*R*, 4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino) metyl) chroman-4-yl) benzamido) axetic;

hydroclorua của axit 2-(2-metyl-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino) metyl) chroman-4-yl) benzamido) axetic;

hydroclorua của *N*, 2-dimetyl-5-((2*R*, 4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl) etyl) amino) metyl) chroman-4-yl) benzamit;

hydroclorua của *N,N*,2-trimetyl-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino)metyl)chroman-4-yl)benzamit;

hydroclorua của 2-metyl-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino) metyl)chroman-4-yl)benzamit;

hydroclorua của *N*-etyl-*N*,2-dimetyl-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naphtalen-1-yl) etyl)amino)metyl) chroman-4-yl)benzamit;

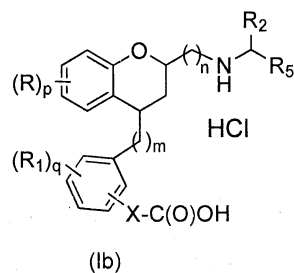
hydroclorua của *N,N*-dietyl-2-metyl-5-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino) metyl)chroman-4-yl)benzamid; và

hydroclorua của (2-metyl-5-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphtalen-1-yl)etyl) amino)metyl)chroman-4-yl)phenyl)(pyrolidin-1-yl)metanon;

hoặc muối được dụng của chúng.

18. Dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, và một hoặc nhiều tá dược được dụng.

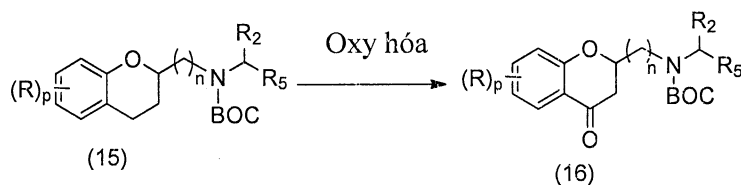
19. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (Ib):



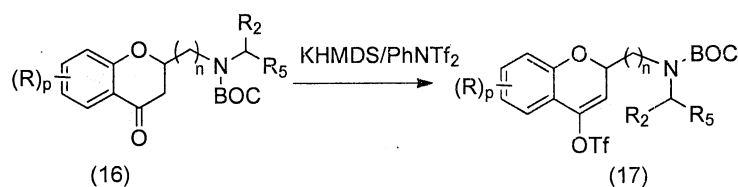
trong đó X, R, R₁, R₂, R₅ 'm', 'n', 'p' và 'q' là như được nêu trong điểm 1,

quy trình này bao gồm bước:

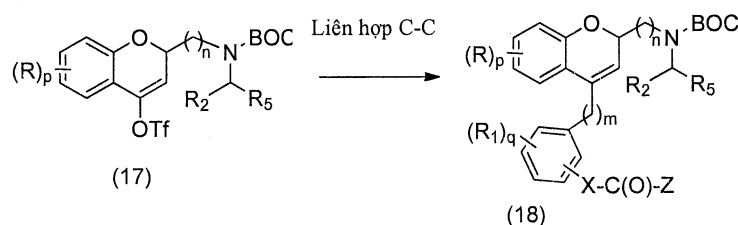
a) oxy hoá hợp chất có công thức (15) bằng cách sử dụng chất oxy hóa thích hợp để thu được hợp chất có công thức (16) trong (các) dung môi thích hợp;



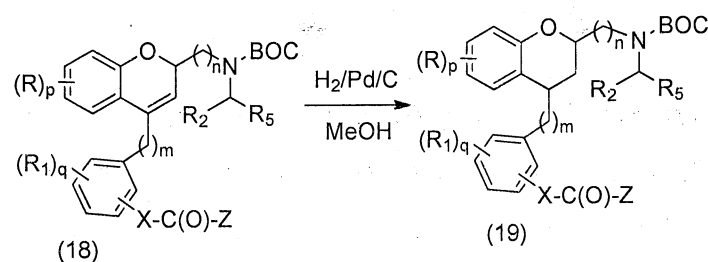
b) chuyển hoá hợp chất có công thức (16) thành hợp chất có công thức (17) sử dụng PhNTf₂ (*N*-phenylbis(triflometansulfonimide) trong sự có mặt của KHMDS (kali hexametyldisilazit);



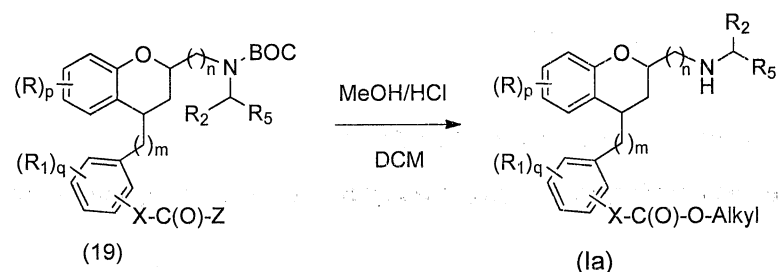
c) liên hợp hợp chất có công thức (17) với axit aryl boronic hoặc este aryl boronic thích hợp bởi phản ứng liên hợp Suzuki để thu được hợp chất có công thức (18) trong đó Z là $-\text{OR}_6$ và R_6 là alkyl hoặc benzyl;



d) khi Z là O-alkyl, thì khử hợp chất có công thức (18) bằng hydro trên Paladi-Cacbon để thu được hợp chất este có công thức (19) trong đó Z là $-\text{O-alkyl}$;

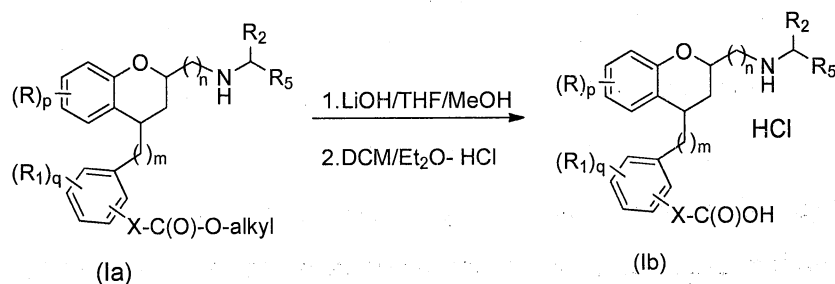


e) chuyển hoá hợp chất có công thức (19) thu được ở bước d) thành hợp chất có công thức (Ia);

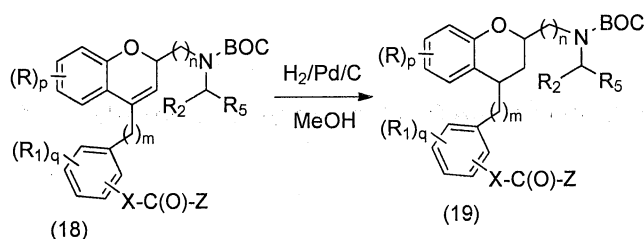


f) thủy phân nhóm este trong hợp chất có công thức (Ia) thành hợp chất axit tương ứng sử dụng bazơ thích hợp và trong các dung môi thích hợp;

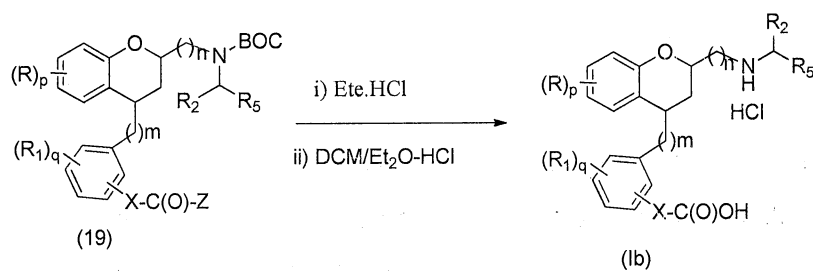
g) chuyển hoá hợp chất thu được ở bước f) thành muối hydroclorua của nó có Công thức (Ib);



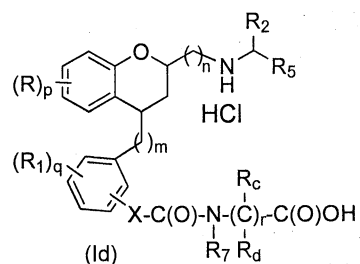
h) khi Z là O-benzyl trong hợp chất có công thức (18), thì khử hợp chất có công thức (18) bằng hydro trên Paladi-Cacbon để thu được hợp chất axit có công thức (19) trong đó Z là OH;



i) chuyển hoá hợp chất có công thức (19) thu được ở bước h) thành hợp chất có công thức (Ib);

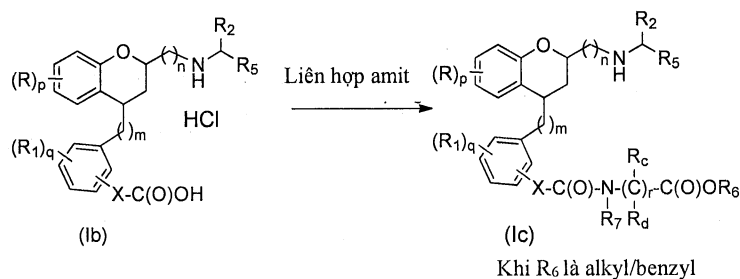


20. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (Id):

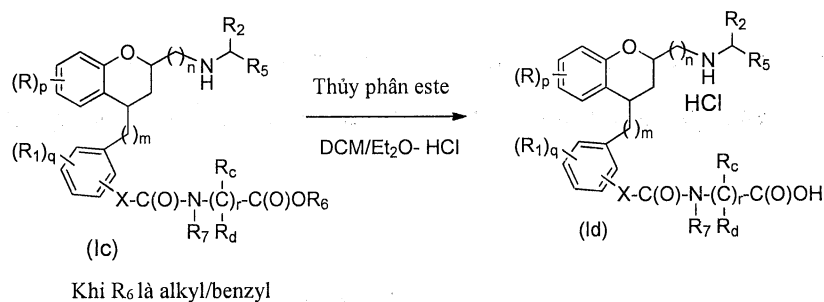


trong đó X, R, R₁, R₂, R₅, R₇, R_c, R_d 'm', 'n', 'p', 'q' và 'r' là như được nêu trong điểm 1, quy trình này bao gồm bước:

a) liên hợp hợp chất axit có công thức (Ib) với amin thích hợp sử dụng chất phản ứng liên hợp amit thích hợp để thu được hợp chất có công thức (Ic);



b) thủy phân nhóm amido este, nếu hợp chất có công thức (Ic) là este, thành hợp chất axit tương ứng có công thức (Id) sử dụng chất phản ứng và dung môi thích hợp



21. Hợp chất là hydroclorua của axit 2,6-dimetyl-3-((2*R*, 4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphthalen-1-yl)etyl) amino) metyl) chroman-4-yl)benzoic.

22. Hợp chất là hydroclorua của axit 2-metyl-5-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(naphthalen-1-yl)etyl) amino) metyl)chroman-4-yl)benzoic.

23. Hợp chất là hydroclorua của axit 3-((2*R*,4*S*)-2-((((*R*)-1-(4-flo-3-methoxyphenyl) etyl) amino)metyl)chroman-4-yl)-5-metylbenzoic.

24. Hợp chất là hydroclorua của axit 5-((2*R*,4 *S*)-2-((((*R*)-1-(4-flonaphthalen-1-yl) etyl) amino) metyl)chroman-4-yl)-2-metyl benzoic.

25. Hợp chất là hydroclorua của axit 5-((2*S*,4*R*)-2-(2-(((*R*)-1-(4-flu-3-metoxi phenyl) etyl) amino) etyl) chroman-4-yl)-2-metylbenzoic.