



(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)



1-0029550

(51)⁷ A01N 43/40; A61K 31/445

(13) B

(21) 1-2013-02484

(22) 03/02/2012

(86) PCT/US2012/023799 03/02/2012

(87) WO2012/109108 16/08/2012

(30) 61/440,254 07/02/2011 US

(45) 25/09/2021 402

(43) 27/01/2014 310A

(73) Biogen MA Inc. (US)

250 Binney Street, Cambridge, MA 02142, United States of America.

(72) THOMAS, Jermaine (CA); MI, Sha (US); LIN, Edward, Yin-shiang (CA); ZHENG, Guo, Zhu (US); MA, Bin (CN); CALDWELL, Richard, D. (US); GUCKIAN, Kevin (US); KUMARAVEL, Gnanasambandam (US).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) CHẤT ĐIỀU BIẾN SPHINGOSIN 1-PHOSPHAT (S1P) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) hoặc (II) có thể điều biến hoạt tính của các thụ thể Sphingosin 1-phosphat (S1P). Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa các hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế này đề cập đến các hợp chất là các chất điều biến S1P, và các dược phẩm chứa các hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sphingosin 1-phosphat (S1P) là chất điều tiết lysophospholipit gây ra nhiều phản ứng ở cấp độ tế bào khác nhau do sự kích thích của 5 thành viên trong họ thụ thể gen biệt hóa tế bào nội mô (endothelial cell differentiation gene - EDG). Các thụ thể EDG này là các thụ thể liên kết với protein G (G-protein coupled receptors - các GPCR) và khi kích thích thì dẫn truyền các tín hiệu thông tin thứ hai thông qua sự kích hoạt các tiểu phần anpha của protein-G (G_α) trimeric và các dimer beta-gama ($G_{\beta\gamma}$). Cuối cùng, sự dẫn truyền tín hiệu được điều khiển bởi S1P này dẫn đến sự sống sót của tế bào, sự di chuyển tế bào tăng và, thường dẫn đến nguyên phân. Sự phát triển gần đây về các chất chủ vận nhắm tới các thụ thể S1P đã cung cấp những hiểu biết sâu sắc về vai trò của hệ thống truyền tín hiệu này trong cân bằng nội môi sinh lý. Ví dụ, chất điều biến miễn dịch, FTY720 (2-amino-2-[2-(4-octylphenyl) ethyl] propan 1,3-diol), mà tạo thành sau quá trình phosphoryl hóa, là chất chủ vận ở 4 trong số 5 thụ thể S1P, bộc lộ rằng việc tác động đến hoạt động của thụ thể S1P ảnh hưởng đến sự vận chuyển tế bào lympho. Ngoài ra, các chất đối kháng thụ thể S1P loại 1 ($S1P_1$) gây rò rỉ nội mô mao mạch phổi, điều này cho thấy rằng S1P có thể tham gia vào quá trình duy trì tình trạng nguyên vẹn của màng ngăn nội mô trong một số lớp mô tế bào. Các thụ thể S1P loại 4 ($S1P_4$) được biểu hiện chủ yếu ở bạch cầu, và cụ thể là, $S1P_4$ điều tiết các tác dụng ức chế miễn dịch của S1P bằng cách ức chế sự tăng sinh và tiết các cytokin tác động, đồng thời tăng cường tiết cytokin ức chế IL-10. Xem, ví dụ, Wang, W. et. al., (2005) *FASEB J.* 19(12): 1731-3. Các thụ thể S1P loại 5 ($S1P_5$) chỉ được biểu hiện trong các tế bào thần kinh đệm ít gai và các tế bào tiền thân của tế bào thần kinh đệm ít gai (oligodendrocyte precursor cells - OPC) và rất quan trọng cho quá trình di chuyển tế bào. Sự kích thích $S1P_5$ ức chế quá trình di chuyển OPC, mà thường

di chuyển những khoảng đáng kể trong quá trình phát triển não bộ. Xem, ví dụ, Novgorodov, A. et al., (2007) *FASEB J*, 21: 1503-1514.

S1P đã được chứng minh là cảm ứng cho nhiều quá trình tế bào, bao gồm những quá trình dẫn đến hiện tượng kết tập tiểu cầu, tăng sinh tế bào, hình thái tế bào, xâm nhập tế bào ung thư, hóa ứng động tế bào nội mô và sự tạo mạch. Vì những lý do này, các thụ thể S1P là các mục tiêu tốt cho các ứng dụng điều trị như chữa lành vết thương, ức chế sự phát triển khối u, và các bệnh tự miễn.

Sphingosin-1-phosphat phát tín hiệu đến các tế bào một phần qua một nhóm các thụ thể liên kết với protein G gọi là S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄, và S1P₅ (trước đây gọi là EDG1, EDG5, EDG3, EDG6 và EDG8). Các thụ thể EDG này là các thụ thể liên kết với protein G (các GPCR) và khi kích thích thì lan truyền các tín hiệu thông tin thứ hai thông qua sự kích hoạt các tiểu phần alpha của protein G trimer dị thể (G_α) và các dime beta-gama (G_{βγ}). Các thụ thể này có độ đồng nhất về trình tự axit amin 50-55% và nhóm với ba thụ thể khác (LPA₁, LPA₂, và LPA₃) (trước đây gọi là EDG2, EDG4 và EDG7) của axit lysophosphatidic (LPA) có liên quan về mặt cấu trúc.

Sự thay đổi hình thể được cảm ứng trong thụ thể liên kết với protein G (GPCR) khi phối tử liên kết với thụ thể đó, làm cho GDP được thay thế bằng GTP trên tiểu phần-α của các protein G đã liên kết và tiếp theo là giải phóng các protein G vào tế bào chất. Sau đó, tiểu phần-α tách khỏi tiểu phần-βγ và tiếp đó mỗi tiểu phần có thể liên kết với các protein tác động, mà các protein này kích hoạt các thông tin thứ hai dẫn đến phản ứng của tế bào. Cuối cùng GTP trên các protein G được thủy phân thành GDP và các tiểu phần của các protein G tái liên kết với nhau và sau đó là với thụ thể. Sự khuếch đại đóng vai trò quan trọng trong đường hướng GPCR nói chung. Sự liên kết của một phối tử với một thụ thể dẫn đến sự kích hoạt của nhiều protein G, mỗi protein G có khả năng liên kết với nhiều protein tác động dẫn đến phản ứng tế bào được khuếch đại.

Các thụ thể S1P là các mục tiêu được phẩm tốt vì các thụ thể riêng biệt đều đặc hiệu mô và đặc hiệu phản ứng. Tính đặc hiệu về mô của các thụ thể S1P là mong muốn vì việc phát triển chất chủ vận hoặc chất đối kháng có chọn lọc đối với một thụ thể khoanh vùng phản ứng của tế bào ở các mô chứa thụ thể đó, hạn chế các tác dụng phụ không mong muốn. Tính đặc hiệu phản ứng của các thụ thể S1P cũng quan trọng vì nó cho phép sự phát triển của các chất chủ vận hoặc các chất đối kháng mà khơi mào hoặc

ức chế các phản ứng của tế bào nhất định mà không ảnh hưởng đến các phản ứng khác. Ví dụ, tính đặc hiệu phản ứng của các thụ thể S1P có thể cho phép việc bắt chước S1P, khởi động hiện tượng kết tập tiểu cầu mà không ảnh hưởng đến hình thái học tế bào.

US 2010/160258 và US 2010/160357 mô tả các hợp chất có hoạt tính chủ vận tại một hoặc nhiều thụ thể S1P.

Sphingosin-1-phosphat được tạo thành như một chất chuyển hóa của sphingosin trong phản ứng của nó với sphingosin kinaza và được lưu trữ với số lượng lớn tại các khối kết tụ tiểu cầu, nơi mà có mức sphingosin kinaza cao và không có sphingosin lyaza. S1P được giải phóng trong quá trình kết tập tiểu cầu, tích tụ trong huyết thanh, và cũng được tìm thấy trong cổ trướng ác tính. Hiện tượng phân hủy sinh học có thể đảo ngược của S1P rất có thể được thực hiện thông qua sự thủy phân nhờ ectophosphohydrolaza, cụ thể là các sphingosin-1-phosphat phosphohydrolaza. Hiện tượng phân hủy không thể đảo ngược của S1P được xúc tác bởi S1P lyaza tạo ra etanolamin phosphat và hexadecenal.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo phần mô tả này, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ nhóm gồm:

axit 1-((6-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)quinazolin-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-(1-(6-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)-2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-((6-(4-isopropylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-((6-(cis-4-tert-butylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-((6-(4-(triflometyl)xyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-((6-(4-ethylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-((6-(4-butylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-((6-(spiro[4.5]decan-8-yloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-((6-(cis-4-ethylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-((6-(trans-4-ethylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-((6-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-(6-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)-2-naphtoyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-((6-((4-tert-butylxyclohexyliden)metyl)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-((2-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)quinolin-6-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-[6-(4-tert-butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-4-etyl-piperidin-4-carboxylic;

axit 1-[6-(4-tert-butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-4-propyl-piperidin-4-carboxylic;

axit 1-[6-(4-tert-butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-3-metyl-piperidin-4-carboxylic;

axit 1-[6-(4-tert-butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-4-phenyl-piperidin-4-carboxylic;

axit 1-[6-(4-tert-butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-perhydro-azepin-4-carboxylic;

axit 1-[6-(4-tert-butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-4-hydroxy-piperidin-4-carboxylic;

axit { 1-[6-(4-tert-butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-piperidin-4-yl;-axetic;

axit 1-[7-(trans-4-tert-butyl-xyclohexyloxy)-isoquinolin-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic;

axit 1-((6-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)-4-metyl-piperidin-4-carboxylic;

axit 1-((6-(xyclopentyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-((6-(xycloheptyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-((6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-((6-(spiro[5.5]undecan-3-yloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-((6-(spiro[3.5]nonan-7-yloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic; và

axit 1-[6-(4-tert-butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-piperidin-2-carboxylic;

hoặc muối được dụng của chúng.

Theo khía cạnh có liên quan, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất hoặc muối được dụng theo sáng chế, và tá được hoặc chất mang được dụng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất hoặc muối được dụng theo sáng chế, để sử dụng trong phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh thần kinh ở động vật có vú.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất hoặc muối được dụng theo sáng chế, để sử dụng trong phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị đau thần kinh ở động vật có vú.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất hoặc muối được dụng theo sáng chế, để sử dụng trong phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh tự miễn ở động vật có vú.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất hoặc muối được dụng theo sáng chế, để sử dụng trong phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh đa xơ cứng, bệnh tự miễn, rối loạn viêm mạn tính, bệnh hen, bệnh thần kinh do viêm, viêm khớp, thải loại mảnh ghép, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng, lupus ban đỏ, bệnh vẩy nến, thương tổn tái tưới máu do thiếu máu, khối u rắn, di căn khối u, bệnh liên quan đến tạo mạch, bệnh mạch máu, tình trạng đau, bệnh cấp tính do virus, tình trạng viêm ruột, đái tháo đường phụ thuộc insulin, hoặc đái tháo đường không phụ thuộc insulin.

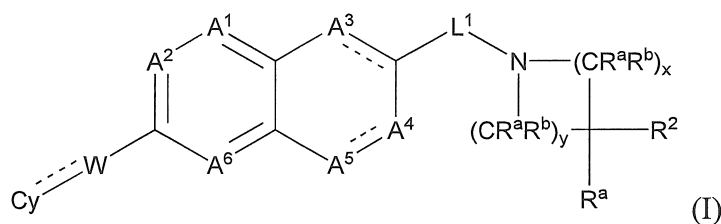
Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất hoặc muối được dụng theo sáng chế, để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh đa xơ cứng kết hợp với ít nhất một thuốc khác được sử dụng để điều trị bệnh đa xơ cứng.

Sáng chế và các phương án của sáng chế được bộc lộ trong các điểm yêu cầu bao hộ kèm theo.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các hợp chất được bộc lộ có thể có hoạt tính như là các chất chủ vận thụ thể hoặc các chất đối kháng thụ thể đối với một hoặc nhiều thụ thể S1P. Cụ thể là, các hợp chất có thể là các chất đối kháng S1P₄.

Hợp chất có thể có công thức (I):



trong đó:

A^1 có thể là $-\text{CH}=\text{}$ hoặc $-\text{N}=\text{}$, A^2 có thể là $-\text{CH}=\text{}$ hoặc $-\text{N}=\text{}$, A^3 có thể là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{}$, hoặc $-\text{N}=\text{}$, A^4 có thể là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{}$, hoặc $-\text{N}=\text{}$, A^5 có thể là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{}$, hoặc $-\text{N}=\text{}$, và A^6 có thể là $-\text{CH}=\text{}$ hoặc $-\text{N}=\text{}$. W có thể là $-\text{O}-$, $=\text{CR}^5-$, hoặc $-\text{CHR}^5-$. R^5 có thể là hydro, halo, alkyl, hoặc haloalkyl.

Cy có thể là nhóm xycloalkyl 4 đến 7 cạnh, nhóm xycloalkenyl 4 đến 7 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl 4 đến 7 cạnh có 1 dị nguyên tử là O; trong đó Cy tùy ý được thế bởi một đến bốn R^1 , trong đó mỗi R^1 , độc lập có thể là halo, alkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, xycloalkyl, trialkylsilyl, alkoxy, xycloalkoxy, alkoxyalkyl, xycloalkoxyalkyl, hoặc aryl, hoặc hai R^1 , tất cả có thể là C_1 đến C_5 alkylen.

L^1 có thể là $-\text{C}(\text{O})-$ hoặc $-\text{C}(\text{R}^3)_2-$. Mỗi R^3 , độc lập có thể là hydro, alkyl, hoặc haloalkyl. x có thể là 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5, và y có thể là 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5, trong đó tổng của x và y là 4 hoặc 5.

Mỗi R^a và mỗi R^b , độc lập có thể là hydro, halo, hydroxy, $-\text{CO}_2\text{R}^c$, alkyl, hoặc aryl.

R^2 có thể là $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^c$, trong đó n là 0 hoặc 1. R^c có thể là hydro, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, hoặc aryl.

Công thức (I) có thể loại trừ các hợp chất axit 1-((2-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)naphtalen-6-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic, axit 1-((2-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)naphtalen-6-yl)metyl)piperidin-3R-cacboxylic, và axit 1-((2-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)naphtalen-6-yl)metyl)piperidin-3S-cacboxylic.

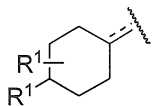
Hợp chất này có thể là ở dạng muối dược dụng.

Trong một số trường hợp, mỗi R^1 , độc lập là halo, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, alkoxy, xycloalkoxy, alkoxyalkyl, xycloalkoxyalkyl, hoặc aryl, hoặc hai R^1 , tất cả đều là C_2 đến C_5 alkylen; mỗi R^a và mỗi R^b , độc lập là hydro, halo, hydroxy, alkyl, hoặc aryl; và R^2 là $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{R}^c$.

Trong một số trường hợp, không quá hai trong số A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 , và A^6 là $-\text{N}=\text{}$. Trong một số trường hợp, A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 , và A^6 là $-\text{CH}=\text{}$. Trong một số hợp chất nhất định, A^1 là $-\text{CH}=\text{}$, A^2 là $-\text{CH}=\text{}$, và A^5 là $-\text{CH}=\text{}$. Trong một số hợp chất, A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 , và A^6 là $-\text{CH}=\text{}$. Trong một số hợp chất, một trong những điều sau đây áp dụng: A^3 là $-\text{CH}=\text{}$, A^4 là $-\text{CH}=\text{}$, và A^5 là $-\text{CH}=\text{}$; hoặc A^3 là $-\text{N}=\text{}$, A^4 là $-\text{CH}=\text{}$, và A^5 là $-\text{CH}=\text{}$; hoặc A^3 là $-\text{N}=\text{}$, A^4 là $-\text{N}=\text{}$, và A^5 là $-\text{CH}=\text{}$; hoặc A^2 là $-\text{N}=\text{}$ và A^6 là $-\text{N}=\text{}$; hoặc A^1 là $-\text{N}=\text{}$ và A^6 là $-\text{N}=\text{}$; hoặc A^3 là $-\text{CH}_2-$, A^4 là $-\text{CH}_2-$, và A^5 là $-\text{CH}_2-$.

Tổng của x và y có thể là 4, ví dụ, khi x là 2 và y là 2.

Cy có thể là có dạng hai vòng hoặc hai vòng xoắn, ví dụ, khi cả hai R^1 , tất cả đều là C_2 đến C_5 alkylen. Trong trường hợp này, nếu cả hai R^1 được gắn với các nguyên tử khác nhau, thì Cy có dạng hai vòng; nếu cả hai R^1 được gắn vào cùng một nguyên tử, thì Cy có dạng hai vòng xoắn. Cy có thể có công thức:

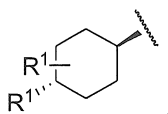


Trong một số trường hợp, một R^1 có thể là hydro và R^1 kia có thể là ethyl, isopropyl, n-butyl, hoặc t-butyl, hoặc cả hai R^1 , tất cả có thể là C_2 đến C_5 alkylen.

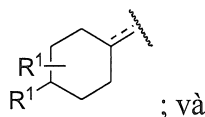
L^1 có thể là $-C(R^3)_2-$, trong đó ít nhất một R^3 là hydro. L^1 có thể là $-CH_2-$.

W có thể là $-O-$.

Trong một số trường hợp, W là $-O-$ và Cy có công thức:



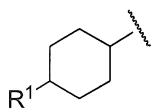
Trong một số trường hợp, mỗi một trong số A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 và A^6 là $-CH=$; L^1 là $-C(R^3)_2-$, trong đó ít nhất một R^3 là hydro; tổng của x và y là 4; Cy có công thức



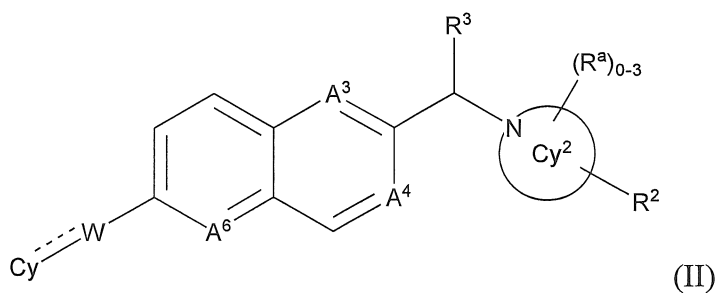
; và

W là $-O-$.

Trong một số trường hợp, Cy có thể có công thức:



Hợp chất có thể có công thức (II):



trong đó:

mỗi một trong số A^3 , A^4 , và A^6 , độc lập là $-CH=$ hoặc $-N=$;

W là $-O-$, $=CR^5-$, hoặc $-CHR^5-$;

R^5 là hydro, halo, alkyl, hoặc haloalkyl;

Cy là nhóm xycloalkyl 4 đến 7 cạnh, hoặc nhóm heteroxycloalkyl 4 đến 7 cạnh có 1 dị nguyên tử là O; trong đó Cy tùy ý được thế bởi một đến bốn R^1 ;

mỗi R^1 , độc lập là halo, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, alkoxy, xycloalkoxy, alkoxyalkyl, xycloalkoxyalkyl hoặc aryl, hoặc hai R^1 , tất cả đều là C_2 đến C_5 alkylen;

R^3 là hydro, alkyl, hoặc haloalkyl;

Cy^2 là nhóm xycloalkyl 6 hoặc 7 cạnh;

mỗi R^a , độc lập là hydro, halo, hydroxy, alkyl, hoặc aryl;

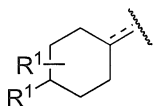
R^2 là $-(CH_2)_n-CO_2R^c$, trong đó n là 0 hoặc 1; R^c là hydro, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, hoặc aryl;

với điều kiện hợp chất này không phải là axit 1-((2-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)naphtalen-6-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic, axit 1-((2-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)naphtalen-6-yl)metyl)piperidin-3R-cacboxylic, hoặc axit 1-((2-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)naphtalen-6-yl)metyl)piperidin-3S-cacboxylic;

hoặc muối được dụng của nó.

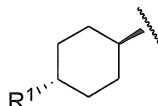
Trong một số trường hợp, không quá hai trong số A^3 , A^4 , và A^6 là $-N=$. Ví dụ, trong một số trường hợp, khi A^3 là $-N=$, A^4 có thể là $-N=$ hoặc $-CH=$ và A^6 có thể là $-CH=$; khi A^4 là $-N=$, A^3 có thể là $-N=$ hoặc $-CH=$, và A^6 có thể là $-CH=$; hoặc khi A^6 là $-N=$, thì A^3 có thể là $-CH$ và A^4 có thể là $-CH=$.

Cy có thể có công thức:



Trong một số trường hợp, một R^1 có thể là hydro và R^1 còn lại có thể là etyl, isopropyl, n-butyl, hoặc t-butyl, hoặc cả hai R^1 , tất cả có thể là C_2 đến C_5 alkylen.

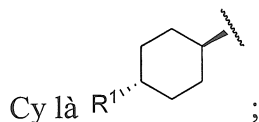
Trong một số trường hợp, W là $-O-$ và Cy có công thức:



Trong một số trường hợp, bản mô tả đề cập đến hợp chất có công thức II, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

mỗi trong số A^3 , A^4 , và A^6 , độc lập là $-CH=$;

W là $-O-$;



R^1 là halo, alkyl, haloalkyl, hoặc xycloalkyl;

R^3 là hydro;

Cy^2 là piperidinyl;

mỗi R^a , độc lập là hydro, halo, hydroxy, alkyl, hoặc aryl;

R^2 là $-(CH_2)_n-CO_2R^c$, trong đó n là 0 hoặc 1; R^c là hydro hoặc alkyl.

Hợp chất này có thể là:

axit 1-((6-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)quinazolin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-(1-(6-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)-2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-((6-(4-isopropylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-((6-(cis-4-tert-butylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-((6-(4-(triflometyl)xyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-((6-(4-ethylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-((6-(4-butylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-((6-(spiro[4.5]decan-8-yloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-((6-(cis-4-ethylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-((6-(trans-4-ethylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-((6-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)quinolin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-(6-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)-2-naphtoyl)piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-((6-((4-tert-butylxyclohexyliden)metyl)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-((2-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)quinolin-6-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-[6-(4-tert-butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-4-etyl-piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-[6-(4-tert-butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-4-propyl-piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-[6-(4-tert-butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-3-metyl-piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-[6-(4-tert-butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-4-phenyl-piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-[6-(4-tert-butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-perhydro-azepine-4-cacboxylic;

axit 1-[6-(4-tert-butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-4-hydroxy-piperidin-4-cacboxylic;

axit {1-[6-(4-tert-butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-piperidin-4-yl}-axetic;

axit 1-[7-(trans-4-tert-butyl-xyclohexyloxy)-isoquinolin-3-ylmetyl]-piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-((6-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)-4-metyl-piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-((6-(xyclopentyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-((6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-((6-(spiro[5.5]undecan-3-yloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-((6-(spiro[3.5]nonan-7-yloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-[6-(4-tert-butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-piperidin-2-cacboxylic;

axit 1-((6-((trans-4-(tert-Butyl)xyclohexyl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-((6-((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-((6-((cis-4-(tert-pentyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-((6-((trans-4-(tert-butyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)-3-metyl)piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-((6-(((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-metylxclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-((6-((4,4-dimetylxclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-((6-((4-propylxclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-((6-xyclobutoxynaphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-(1-(6-((trans-4-(tert-butyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)etyl)piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-((6-((4-(tert-butyl)xyclohexyl)metyl)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-((6-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-((6-(xyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-((6-(xyclohexyloxy)quinolin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-((6-((trans-4-metylxclohexyl)oxy)quinolin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-((6-((trans-4-etylxclohexyl)oxy)quinolin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-((6-((trans-4-(tert-pentyl)xyclohexyl)oxy)quinolin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-((6-((trans-4-(triflometyl)xyclohexyl)oxy)quinolin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-(((6-((4,4-dimethylxyclohexyl)oxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-
 cacboxylic;
 axit 1-(((6-(spiro[3.5]nonan-7-yloxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-
 cacboxylic;
 axit 1-(((6-(spiro[5.5]undecan-3-yloxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-
 cacboxylic;
 axit 1-(((6-((cis-4-ethylxyclohexyl)oxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-
 cacboxylic;
 axit 1-(((6-(spiro[2.5]octan-6-yloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-
 cacboxylic;
 axit 1-(((6-(spiro[4.5]decan-8-yloxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylic;
 axit 1-(((6-((3,3,5-trimethylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-
 cacboxylic;
 axit 1-(((6-((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-
 cacboxylic;
 axit 1-(((6-((3-methylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-
 cacboxylic;
 axit 1-(((6-((4-(tert-pentyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-
 cacboxylic;
 axit 1-(((6-((cis-4-(etoxymethyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-
 4-cacboxylic;
 axit 1-(((6-((octahydro-1H-inden-5-yl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-
 cacboxylic;
 axit 1-(((6-(spiro[2.5]octan-6-yloxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylic;
 axit 1-(((6-((3,4-dimethylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-
 cacboxylic;
 axit 1-(((6-((cis-4-(metoxymethyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-
 yl)methyl)piperidin-4-cacboxylic;
 axit 1-(((6-((cis-4-(tert-butoxymethyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-
 yl)methyl)piperidin-4-cacboxylic;
 axit 1-(((6-((cis-4-(isobutoxymethyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-
 yl)methyl)piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-(((6-((trans-4-(tert-butoxymethyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic;
 axit 1-(((6-((trans-4-(isobutoxymethyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic;
 axit 1-(((6-((trans-4-(propoxymethyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic;
 axit 1-(((6-((2-methylcyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic;
 axit 1-(((6-((trans-4-phenylcyclohexyl)oxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic;
 axit 1-(((6-((trans-4-(isopropoxymethyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic;
 axit 1-(((6-((cis-4-(propoxymethyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic;
 axit 1-(((6-((trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-3-carboxylic;
 axit 1-(((6-((4,4-difloxycyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic;
 axit 1-(((6-((2-methylcyclopentyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic;
 axit 1-(((6-((4-(2-hydroxypropan-2-yl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic;
 axit 1-(((6-((3-methylcyclopentyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic;
 axit 1-(((6-(bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic;
 axit 1-(((6-((trans-4-isopropylcyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic;
 axit 1-(((6-((trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)piperidin-4,4-dicarboxylic;
 axit 2-(1-(((6-((trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)piperidin-2-yl)acetic;

axit 1-((6-((4,4-dimethylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-3-cacboxylic;

axit 1-((6-((4,4-dimethylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)-4-metyl-piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-((6-((4,4-dimethylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)-4-etyl-piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-[6-(Bixyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-[6-(1,3,3-Trimetyl-bixyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-[2-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-quinoxalin-6-ylmetyl]-piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-[2-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-quinazolin-6-ylmetyl]-piperidin-4-cacboxylic;

axit 1-[7-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-[1,8]naphtyridin-3-ylmetyl]-piperidin-4-cacboxylic; hoặc

axit 1-((6-(((trans-4-(trimetylsilyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic;

hoặc muối được dụng của nó.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "alkyl" dùng để chỉ gốc hydrocacbon không phân nhánh hoặc phân nhánh bão hòa toàn phần. Tốt hơn là, alkyl này bao gồm 1 đến 20 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là 1 đến 16 nguyên tử cacbon, 1 đến 10 nguyên tử cacbon, 1 đến 6 nguyên tử cacbon, hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ đại diện về alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, n-hexyl, 3-metylhexyl, 2,2-dimetylpentyl, 2,3-dimetylpentyl, n-heptyl, n-octyl, n-nonyl, hoặc n-dexyl.

"Alkylen" dùng để chỉ nhóm alkyl hóa trị II. Các ví dụ về các nhóm alkylen bao gồm metylen, etylen, propylen, n-butylen, và các chất tương tự. Alkylen được gắn vào phần còn lại của phân tử thông qua liên kết đơn và vào nhóm gốc thông qua liên kết đơn. Các điểm gắn của alkylen vào phần còn lại của phân tử và vào nhóm gốc có thể là qua một cacbon hoặc hai cacbon bất kỳ ở trong chuỗi cacbon.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "haloalkyl" dùng để chỉ alkyl, theo định nghĩa trong bản mô tả này, mà được thế bởi một hoặc nhiều nhóm halo theo định nghĩa trong bản mô tả này. Tốt hơn nếu haloalkyl này có thể là monohaloalkyl, dihaloalkyl hoặc polyhaloalkyl bao gồm perhaloalkyl. Monohaloalkyl có thể có một nhóm thế i-ôt, brom, clo hoặc flo. Các nhóm dihaloalkyl và polyhaloalkyl có thể được thế bởi hai hoặc nhiều nguyên tử halo giống nhau hoặc tổ hợp của các nhóm halo khác nhau. Các ví dụ không giới hạn về haloalkyl bao gồm flometyl, diflometyl, triflometyl, clometyl, diclometyl, triclometyl, pentafloretyl, heptafloropropyl, difloroclometyl, dicloroflometyl, difloretyl, difloropropyl, dicloretyl và dicloropropyl. Perhaloalkyl dùng để chỉ alkyl có tất cả các nguyên tử hydro được thay thế bằng các nguyên tử halo. Các nhóm haloalkyl được ưu tiên là triflometyl và diflometyl.

"Halogen" hoặc "halo" có thể là flo, clo, brom hoặc iot.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "hydroxyalkyl" dùng để chỉ nhóm alkyl được thế bởi một hoặc nhiều nhóm hydroxy (tức là, -OH).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "alkenyl" dùng để chỉ nhóm mạch thẳng hoặc mạch nhánh chưa bão hòa olefin có ít nhất một liên kết đôi. Các nhóm alkenyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nhóm 1-propenyl, 2-propenyl, 1,3-butadienyl, 1-butenyl, hexenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, octenyl và các nhóm tương tự.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "alkoxy" dùng để chỉ alkyl-O-, trong đó alkyl được định nghĩa ở đây như trên. Các ví dụ đại diện về alkoxy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nhóm metoxy, etoxy, propoxy, 2-propoxy, butoxy, tert-butoxy, pentyloxy, hexyloxy, xyclopropyloxy-, xyclohexyloxy- và các nhóm tương tự. Tốt hơn là, các nhóm alkoxy có khoảng 1-6 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là khoảng 1-4 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "haloalkoxy" dùng để chỉ haloalkyl-O-, trong đó haloalkyl được định nghĩa ở đây như trên. Ví dụ đại diện về các nhóm haloalkoxy là triflorometoxy, diflorometoxy, và 1,2-dicloroetoxi. Tốt hơn là, các nhóm haloalkoxy có khoảng 1-6 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là khoảng 1-4 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "alkoxyalkyl" dùng để chỉ nhóm alkyl theo định nghĩa trong bản mô tả này, được thế bởi một hoặc nhiều nhóm alkoxy theo định nghĩa trong bản mô tả này.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "cacboxyclyl" dùng để chỉ các nhóm hydrocacbon đơn vòng, hai vòng hoặc ba vòng (nhưng không thơm) bão hòa hoặc chưa bão hòa một phần có 3-14 nguyên tử cacbon, tốt hơn là 3-9, hoặc tốt hơn nữa là 3-8 nguyên tử cacbon. Các cacboxyclyl bao gồm cả các hệ ngưng tụ, có liên kết cầu nối, hoặc vòng xoắn. Thuật ngữ "cacboxyclyl" bao gồm các nhóm xycloalkyl. Thuật ngữ "xycloalkyl" dùng để chỉ các nhóm hydrocacbon đơn vòng, hai vòng hoặc ba vòng bão hòa hoàn toàn có 3-12 nguyên tử cacbon, tốt hơn là 3-9, hoặc tốt hơn nữa là 3-8 nguyên tử cacbon. Các nhóm cacboxyclyl đơn vòng làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nhóm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclohexyl hoặc xyclohexenyl. Các nhóm cacboxyclyl hai vòng làm ví dụ bao gồm bornyl, decahydronaphtyl, bixyclo[2.1.1]hexyl, bixyclo[2.2.1]heptyl, bixyclo[2.2.1]heptenyl, 6,6-dimethylbixyclo[3.1.1]heptyl, 2,6,6-trimethylbixyclo[3.1.1]heptyl, hoặc bixyclo[2.2.2]octyl. Các nhóm cacboxyclyl ba vòng làm ví dụ bao gồm adamantyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "haloxycloalkyl" dùng để chỉ xycloalkyl, theo định nghĩa trong bản mô tả này, được thế bởi một hoặc nhiều nhóm halo theo định nghĩa trong bản mô tả này. Tốt hơn là haloxycloalkyl này có thể là monohaloxycloalkyl, dihaloxycloalkyl hoặc polyhaloxycloalkyl bao gồm cả perhaloxycloalkyl. Monohaloxycloalkyl có thể có một nhóm thế i-ôt, brom, clo hoặc flo. Các nhóm dihaloxycloalkyl và polyhaloxycloalkyl có thể được thế bởi hai hoặc nhiều nguyên tử halo giống nhau hoặc dạng kết hợp của các nhóm halo khác nhau.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "xycloalkenyl" dùng để chỉ các nhóm hydrocacbon đơn vòng, hai vòng hoặc ba vòng chưa bão hòa olefin có 3-12 nguyên tử cacbon, tốt hơn là 3-9, hoặc tốt hơn nữa là 3-8 nguyên tử cacbon, và có một hoặc nhiều liên kết đôi. Các nhóm xycloalkenyl đơn vòng làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở các nhóm, xyclopentenyl, xyclopentadienyl, xyclohexenyl, và các nhóm tương tự. Các nhóm xycloalkenyl hai vòng làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bixyclo[2.2.1]hept-5-enyl và bixyclo[2.2.2]oct-2-enyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "xycloalkoxy" dùng để chỉ xycloalkyl-O-, trong đó xycloalkyl được định nghĩa ở đây như trên.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "haloxycloalkoxy" dùng để chỉ haloxycloalkyl-O-, trong đó haloxycloalkyl được định nghĩa ở đây như trên.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "xycloalkoxyalkyl" dùng để chỉ nhóm alkyl theo định nghĩa trong bản mô tả này mà được thể bởi một hoặc nhiều nhóm xycloalkoxy theo định nghĩa trong bản mô tả này.

Thuật ngữ “hai vòng” hoặc “hệ hai vòng,” như được sử dụng ở đây, có thể bao gồm hệ vòng ngưng tụ, hệ vòng có liên kết cầu nối, hoặc hệ vòng xoắn.

Thuật ngữ “hệ vòng ngưng tụ,” như được sử dụng ở đây, là hệ vòng có hai hoặc ba vòng (tốt hơn là hai vòng) độc lập được chọn từ các vòng cacboxyclyl, heteroxyclyl, aryl hoặc heteroaryl mà dùng chung một hệ vòng ngưng tụ bên có thể có từ 4-15 thành phần vòng, tốt hơn là từ 5-10 thành phần vòng. Các ví dụ về các hệ vòng ngưng tụ bao gồm octahydroisoquinolin-2(1H)-yl, 2,3-dihydro-1H-indenyl, octahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazinyl, và decahydroisoquinoliny).

Thuật ngữ “hệ vòng có liên kết cầu nối,” như được sử dụng ở đây, là hệ vòng có vòng cacboxyclyl hoặc heteroxyclyl trong đó hai nguyên tử không liền kề của vòng được liên kết (liên kết cầu nối) bởi một hoặc nhiều (tốt hơn là từ một đến ba) nguyên tử. Hệ vòng có liên kết cầu nối có thể có nhiều hơn một cầu nối trong hệ vòng này (ví dụ, adamantyl). Hệ vòng có liên kết cầu nối có thể có từ 6-10 thành phần vòng, tốt hơn là từ 7-10 thành phần vòng. Các ví dụ về hệ vòng có liên kết cầu nối bao gồm -adamantyl, 9-azabixyclo[3.3.1]nonan-9-yl, 8-azabixyclo[3.2.1]octanyl, bixyclo[2.2.2]octanyl, 3-azabixyclo[3.1.1]heptanyl, bixyclo[2.2.1]heptanyl, (1R,5S)-bixyclo[3.2.1]octanyl, 3-azabixyclo[3.3.1]nonanyl, và bixyclo[2.2.1]heptanyl. Tốt hơn nữa là, hệ vòng có liên kết cầu nối này được chọn từ nhóm bao gồm 9-azabixyclo[3.3.1]nonan-9-yl, 8-azabixyclo[3.2.1]octanyl, và bixyclo[2.2.2]octanyl.

Thuật ngữ “hệ vòng xoắn”, như được sử dụng ở đây, là hệ vòng có hai vòng mà mỗi vòng trong số đó độc lập được chọn từ cacboxyclyl hoặc heteroxyclyl, trong đó các cấu trúc hai vòng này có một nguyên tử chung. Các hệ vòng xoắn có từ 5 đến 14 thành phần vòng. Ví dụ về các hệ vòng xoắn bao gồm 2-azaspiro[3.3]heptanyl, spiropentanyl, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanyl, 2,7-diazaspiro[3.5]nonanyl, 2-oxa-7-azaspiro[3.5] nonanyl, 6-oxa-9-azaspiro[4.5]decanyl, 6-oxa-2-azaspiro[3.4]octanyl, 5-azaspiro[2.3] hexanyl và 2,8-diazaspiro[4.5]decanyl.

Thuật ngữ "aryl" dùng để chỉ các nhóm hydrocacbon thơm đơn vòng, hai vòng hoặc ba vòng có từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon trong phần vòng. Trong một số trường hợp, thuật ngữ aryl dùng để chỉ các nhóm hydrocacbon thơm đơn vòng và hai vòng có

từ 6 đến 10 nguyên tử cacbon. Các ví dụ đại diện về các nhóm aryl bao gồm phenyl, naphthyl, fluorenyl, và anthracenyl.

Thuật ngữ "aryl" cũng dùng để chỉ nhóm hai vòng hoặc ba vòng trong đó ít nhất một vòng là thơm và được ngưng tụ với một hoặc hai vòng hydrocacbon không thơm. Các ví dụ không giới hạn bao gồm tetrahydronaphtalen, dihydronaphtalenyl và indanyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "heteroxyclyl" dùng để chỉ hệ vòng đơn vòng, hai vòng hoặc ba vòng không thơm, chưa bão hòa hoặc bão hòa có từ 3 đến 15 thành phần vòng, ít nhất một trong số đó là dị nguyên tử, và tối đa 10 trong số đó có thể là các dị nguyên tử, trong đó các dị nguyên tử này độc lập được chọn từ O, S và N, và trong đó N và S có thể tùy ý được oxy hóa thành các trạng thái oxy hóa khác nhau. Trong một số trường hợp, heteroxyclyl là đơn vòng 3-8 cạnh. Trong một số trường hợp, heteroxyclyl là vòng đôi 6-12 cạnh. Trong một số trường hợp, heteroxyclyl là hệ ba vòng 10-15 cạnh. Nhóm heteroxyclyl có thể được gắn vào dị nguyên tử hoặc nguyên tử cacbon. Các heteroxyclyl bao gồm các hệ vòng ngưng tụ hoặc có liên kết cầu nối. Thuật ngữ "heteroxyclyl" bao gồm các nhóm heteroxycloalkyl. Thuật ngữ "heteroxycloalkyl" dùng để chỉ heteroxyclyl đơn vòng, hai vòng hoặc ba vòng bão hòa hoàn toàn gồm có 3-15 thành phần vòng, ít nhất một trong số đó là dị nguyên tử, và tối đa 10 trong số đó có thể là các dị nguyên tử, trong đó các dị nguyên tử này độc lập được chọn từ O, S và N, và trong đó N và S có thể tùy ý được oxy hóa thành các trạng thái oxy hóa khác nhau. Các ví dụ về các heteroxyclyl bao gồm dihydrofuranyl, [1,3]dioxolan, 1,4-dioxan, 1,4-dithian, piperazinyl, 1,3-dioxolan, imidazolidinyl, imidazolinyl, pyrrolidin, dihydropyran, oxathiolan, dithiolan, 1,3-dioxan, 1,3-dithianyl, oxathianyl, thiomorpholinyl, oxiranyl, aziridinyl, oxetanyl, azetidinyl, tetrahydrofuranyl, pyrrolidinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, azepinyl, oxapinyl, oxazepinyl và diazepinyl.

Thuật ngữ "spiroheteroxycloalkyl" như được sử dụng ở đây, là heteroxycloalkyl mà có một nguyên tử vòng chung với nhóm mà nó được gắn vào. Các nhóm spiroheteroxycloalkyl có thể có từ 3 đến 15 thành phần vòng. Trong một số trường hợp được ưu tiên, spiroheteroxycloalkyl này có từ 3 đến 8 nguyên tử vòng được chọn từ cacbon, nitơ, lưu huỳnh và oxy và là đơn vòng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "heteroaryl" dùng để chỉ hệ đơn vòng, hai vòng, hoặc ba vòng 5-14 cạnh, có 1 đến 10 dị nguyên tử độc lập được chọn từ N, O hoặc S, trong đó N và S có thể tùy ý được oxy hóa thành các trạng thái oxy hóa khác nhau, và trong đó ít nhất một vòng trong hệ vòng này là thơm. Trong một số trường hợp, heteroaryl này là đơn vòng và có 5 hoặc 6 thành phần vòng. Các ví dụ về các nhóm heteroaryl đơn vòng bao gồm pyridyl, thienyl, furanyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl và tetrazolyl. Trong một số trường hợp khác, heteroaryl là hai vòng và có từ 8 đến 10 thành phần vòng. Các ví dụ về các nhóm heteroaryl hai vòng bao gồm indolyl, benzofuranyl, quinolyl, isoquinolyl, indazolyl, indoliny, isoindolyl, indoliziny, benzamidazolyl, quinoliny, 5,6,7,8-tetrahydroquinolin và 6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin.

Amino là nhóm có công thức NH_2 -. Thuật ngữ N-alkylamino là nhóm amino trong đó một trong số các nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm alkyl. Thuật ngữ N,N-dialkylamino là nhóm amino trong đó mỗi nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm alkyl mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Thuật ngữ "trialkylsilyl" dùng để chỉ $(\text{alkyl})_3\text{-Si-}$, trong đó mỗi nhóm alkyl trong số các nhóm alkyl này có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Số lượng nguyên tử cacbon trong nhóm được quy định trong tài liệu này bởi tiền tố " C_{x-xx} ", trong đó x và xx là các số nguyên. Ví dụ, " $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ " là nhóm alkyl có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon; $\text{C}_{1-6}\text{alkoxy}$ là nhóm alkoxy có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon; $\text{C}_{6-10}\text{aryl}$ là nhóm aryl có từ 6 đến 10 nguyên tử cacbon; và $\text{C}_{1-4}\text{haloalkyl}$ là nhóm haloalkyl có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

Các hợp chất được bộc lộ có thể có chứa một hoặc nhiều trung tâm bất đối xứng trong phân tử. Theo bản mô tả này, bất kỳ cấu trúc nào mà không chỉ định là có dạng hóa học lập thể thì được hiểu là bao gồm tất cả các đồng phân quang học khác nhau (ví dụ, các đồng phân không đối ảnh và các đồng phân đối quang) dưới dạng tinh khiết hoặc về cơ bản là tinh khiết, cũng như các hỗn hợp của chúng (như, hỗn hợp raxemic, hoặc hỗn hợp giàu đồng phân đối quang). Cách thức điều chế các dạng hoạt tính quang học đều được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này (ví dụ, phân tách dạng raxemic bằng các kỹ thuật tái kết tinh, tổng hợp từ các vật liệu khởi đầu có hoạt tính quang học, bằng cách tổng hợp bất đối xứng, hoặc bằng cách tách sắc ký sử dụng pha tĩnh bất đối

xúng). Các hợp chất có thể là các hợp chất được đánh dấu đồng vị, ví dụ, các hợp chất bao gồm các đồng vị khác nhau của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo, iot, hoặc clo. Các hợp chất được bộc lộ có thể tồn tại ở dạng hỗn hợp và các hỗn hợp và từng chất hỗn hợp riêng biệt được bao gồm. Ngoài ra, một số hợp chất có thể biểu hiện hiện tượng đa hình.

Hợp chất có công thức (I) hoặc (II) có thể điều biến hoạt tính của các thụ thể S1P. Hợp chất có công thức (I) hoặc (II) có thể có hoạt tính đối kháng hoặc chủ vận đối với thụ thể S1P. Hợp chất này có thể là có chọn lọc đối với thụ thể S1P4. Hợp chất này có thể là chất đối kháng S1P4 có chọn lọc. Có chọn lọc có thể có nghĩa là hợp chất này liên kết với thụ thể (hoặc nhóm tương đối nhỏ các phân tử hoặc protein liên quan) trong hỗn hợp phức, hoặc nói cách khác, khi tiếp xúc với nhiều kiểu thụ thể có liên quan chặt chẽ, hợp chất này có thể ưu tiên liên kết với chỉ một thụ thể trong số các kiểu thụ thể này. Hợp chất này có thể có ái lực lớn hơn đối với thụ thể S1P4, gấp ít nhất khoảng 100 lần, ít nhất 50 lần, ít nhất 10 lần, ít nhất 5 lần hoặc ít nhất 2 lần, so với thụ thể S1P1, thụ thể S1P2, thụ thể S1P3, hoặc thụ thể S1P5.

Chất ức chế hoạt tính được điều tiết bởi S1P4 có thể phong bế sự tương tác của S1P với thụ thể S1P4. Ví dụ, chất ức chế có thể là chất đối kháng của thụ thể S1P4. Chất đối kháng có thể là một phân tử có ái lực với thụ thể này nhưng không gây ra hoạt tính hoặc hoạt tính đặc hiệu từ thụ thể này. Chất đối kháng có thể liên kết với thụ thể S1P4 với giá trị IC_{50} thấp hơn $1\mu M$, thấp hơn $750nM$, thấp hơn $500nM$, thấp hơn $250nM$ hoặc thấp hơn $100nM$. Chất đối kháng có thể liên kết với thụ thể S1P4 với giá trị IC_{50} nằm trong khoảng từ $1nM$ đến $1\mu M$, từ $1nM$ đến $500nM$, từ $10nM$ đến $250nM$, từ $25nM$ đến $100nM$, hoặc từ $50nM$ đến $100nM$.

Các hợp chất cũng có thể thúc đẩy sự biệt hóa tế bào tiền thân của tế bào thần kinh đệm ít gai. Các hợp chất có thể thúc đẩy quá trình myelin hóa hoặc quá trình tái myelin hóa.

"Chất điều biến S1P" dùng để chỉ hợp chất hoặc chế phẩm có khả năng gây ra sự thay đổi có thể nhận thấy ở hoạt tính của thụ thể S1P *in vivo* hoặc *in vitro* (ví dụ, ít nhất tăng hoặc giảm 10% hoạt tính S1P như được đo bằng thử nghiệm xác định trước chẳng hạn thử nghiệm sinh học được mô tả trong các ví dụ thực hiện và được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này. "Thụ thể S1P," dùng để chỉ tất cả các phân typ của thụ thể S1P (ví dụ, các thụ thể S1P S1P1, S1P2, S1P3, S1P4, hoặc S1P5), trừ khi phân typ cụ

thể được quy định. Trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết rõ cách xác định hoạt tính của chất chủ vận hoặc chất đối kháng của S1P bằng cách sử dụng các thử nghiệm tiêu chuẩn được mô tả trong tài liệu này, hoặc bằng cách sử dụng các thử nghiệm tương tự khác được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Trong một số trường hợp, tùy thuộc vào loại tế bào và các điều kiện sử dụng, chất điều biến S1P có thể có hoạt tính chủ vận hoặc đối kháng, ngay cả với cùng một phân tử thụ thể.

Các tác dụng sinh học của chất điều biến S1P có thể thay đổi tùy thuộc vào việc hợp chất này có hoạt tính đối kháng hay hoạt tính chủ vận đối với thụ thể S1P. Các cách sử dụng tiềm năng chất điều biến S1P bao gồm, nhưng không giới hạn ở, việc ngăn ngừa hoặc điều trị tình trạng hoặc triệu chứng bệnh lý ở động vật có vú. Ví dụ, tình trạng bệnh có thể bao gồm bệnh hen, bệnh thần kinh viêm, bệnh viêm khớp, lupus ban đỏ, bệnh vảy nến, thiếu máu cục bộ - tổn thương tái tưới máu, khối u rắn, di căn khối u, bệnh liên quan đến sự tạo mạch, bệnh mạch máu, tình trạng đau, bệnh cấp tính do virus, hoặc bệnh tiểu đường phụ thuộc insulin, và bệnh tiểu đường không phụ thuộc insulin. Tình trạng bệnh có thể làm thay đổi sự di chuyển tế bào lympho như là một phương pháp điều trị chứng đau do thần kinh, đau do viêm (ví dụ, trong trường hợp có liên quan đến prostaglandin) hoặc điều trị các bệnh lý tự miễn dịch như là viêm màng mạch nhỏ, tiểu đường loại I, viêm khớp dạng thấp, các rối loạn viêm mãn tính, các chứng bệnh viêm đường ruột (ví dụ, bệnh Crohn và bệnh viêm loét đại tràng), bệnh đa xơ cứng, và trong các ống stent giải phóng thuốc. Những ứng dụng bổ sung khác có thể bao gồm việc điều trị các bệnh thoái hóa não, các bệnh tim mạch, ung thư, hoặc bệnh viêm gan C. Xem, ví dụ, WO 2005/085295, WO 2004/010987, WO 03/097028, và WO 2006/072562. Nhóm gồm các chất chủ vận của thụ thể S1P được mô tả trong đơn xin cấp bằng sáng chế tạm thời của Mỹ số 60/956.111, nộp ngày 15 tháng 08, 2007, và WO2009/023854, nộp ngày 15 tháng 08, 2008. Xem thêm đơn xin cấp bằng sáng chế tạm thời của Mỹ số 61/231.539, nộp ngày 05 tháng 08, 2009, và WO2011/017561, nộp ngày 05 tháng 08, 2010.

Các cách sử dụng tiềm năng khác nữa của chất điều biến S1P bao gồm, nhưng không giới hạn ở, việc ngăn ngừa hoặc điều trị tình trạng hoặc triệu chứng bệnh lý ở động vật có vú. Ví dụ, tình trạng bệnh có thể bao gồm sự di chuyển tế bào bị ức chế của các tế bào tiền thân của tế bào thần kinh đệm ít gai (các OPC). Các cách sử dụng tiềm năng của chất đối kháng của thụ thể S1P, và đặc biệt là của các chất đối kháng có

chọn lọc kiểu thụ thể S1P₄, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, việc ngăn ngừa hoặc điều trị tình trạng hoặc triệu chứng bệnh lý ở động vật có vú.

"Điều trị" bệnh đa xơ cứng bao gồm việc điều trị nhiều dạng bệnh khác nhau bao gồm bệnh tái phát-thuyên giảm, tiến triển mãn tính, và các chất chủ vận/các chất đối kháng của thụ thể S1P có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các tác nhân khác để làm thuyên giảm các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh cũng như để phòng ngừa.

Ngoài ra, các hợp chất được bộc lộ có thể được sử dụng để thay đổi sự di chuyển tế bào lympho như là một phương pháp kéo dài sự tồn tại của mô ghép khác nhau nhưng cùng loại, ví dụ, phương pháp cấy ghép bao gồm các ca ghép tạng đặc, bệnh do cơ thể chủ chống lại mô ghép, cấy ghép tủy xương, và các trường hợp tương tự.

Ngoài ra, các hợp chất được bộc lộ có thể hữu ích trong việc ức chế S1P lyaza. S1P lyaza là một enzyme nội bào phân giải S1P theo kiểu không thể đảo ngược. Sự ức chế S1P lyaza làm gián đoạn quá trình di chuyển tế bào lympho kèm theo chúng giảm lympho bào đồng phát. Theo đó, các chất ức chế S1P lyaza có thể là hữu ích trong việc điều chỉnh chức năng của hệ thống miễn dịch. Do đó, các hợp chất được bộc lộ có thể được sử dụng để ức chế S1P lyaza. Sự ức chế này có thể là phối hợp với hoạt tính thụ thể S1P, hoặc là không phụ thuộc vào hoạt tính tại thụ thể S1P bất kỳ.

Ngoài ra, các hợp chất được bộc lộ có thể là hữu ích với vai trò là các chất đối kháng của thụ thể cannabinoid CB₁. Sự đối kháng của CB₁ có liên quan đến sự giảm trọng lượng cơ thể và sự cải thiện trong các đặc tính của lipid máu. Sự đối kháng của CB₁ có thể là phối hợp với hoạt tính thụ thể S1P, hoặc là không phụ thuộc vào hoạt tính tại thụ thể S1P bất kỳ.

Ngoài ra, các hợp chất được bộc lộ có thể hữu ích trong việc ức chế PLA₂ bào tương nhóm IVA (cPLA₂). cPLA₂ xúc tác cho sự giải phóng các axit eicosanoic (ví dụ, axit arachidonic). Các axit eicosanoic được chuyển thành các dạng eicosanoit gây viêm như là các prostaglandin và các leukotrien. Vì vậy, các hợp chất được bộc lộ có thể là hữu ích với vai trò là các tác nhân chống viêm. Sự ức chế này có thể là phối hợp với hoạt tính thụ thể S1P, hoặc là không phụ thuộc vào hoạt tính tại thụ thể S1P bất kỳ.

Ngoài ra, các hợp chất được bộc lộ có thể hữu ích trong việc ức chế lipid kinaza đa cơ chất (MuLK). MuLK được biểu hiện ở mức độ cao trong nhiều tế bào ung thư

của người và do đó sự ức chế nó có thể làm chậm sự phát triển hoặc di căn của các khối u.

Các dược phẩm có thể bao gồm các hợp chất có công thức (I) hoặc (II). Cụ thể hơn, các hợp chất này có thể được bào chế thành các dược phẩm bằng cách sử dụng các chất mang, các chất độn, chất hòa tan và các chất làm ổn định được dùng tiêu chuẩn được biết đến bởi các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc (II), hoặc muối, chất tương tự, chất dẫn xuất, hoặc dạng biến đổi của nó, như được mô tả ở đây, được sử dụng để cấp hợp chất thích hợp cho đối tượng cần điều trị.

Các hợp chất có công thức (I) hoặc (II) là hữu ích cho việc điều trị bệnh hoặc rối loạn bao gồm việc cấp cho đối tượng cần điều trị một lượng cho phép trong điều trị hợp chất có công thức (I) hoặc (II), hoặc dược phẩm bao gồm lượng có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc (II), và chất mang được dùng.

Các hợp chất có công thức (I) hoặc (II) có thể được sử dụng kết hợp với ít nhất một hoạt chất nữa, như, thuốc chữa bệnh dùng trong điều trị bệnh đa xơ cứng như, Tysabri®, dimetyl fumarat, interferon (như, các interferon đã pegyl hóa hoặc chưa pegyl hóa, tốt hơn là interferon β -1a hoặc interferon đã pegyl hóa β -1a), glatirame axetat, hợp chất cải thiện chức năng mạch máu, chất điều biến miễn dịch (như, Fingolimod, cyclosporin, rapamycin hoặc ascomycin, hoặc các chất ức chế miễn dịch tương tự của chúng, ví dụ cyclosporin A, cyclosporin G, FK-506, ABT-281, ASM981, rapamycin, 40-O-(2-hydroxy)etyl-rapamycin, v.v); corticosteroid; cyclophosphamid; azathioprin; mitoxantron, methotrexat; leflunomil; mizoribin; mycophenolic acid; mycophenolat mofetil; 15-deoxyspergualin; diflucortolon valerat; difluprednat; Alclometason dipropionat; amxinonit; amsacrin; asparaginaza; azathioprin; basiliximab; beclometason dipropionat; betametason; betametason dipropionat; betametason phosphat sodique; betametason valerat; budesonit; captopril; clomethin clohydrat; clobetasol propionat; cortison axetat; cortivazol; cyclophosphamid; cytarabin; daclizumab; dactinomycin; desonit; desoximetason; dexametason; dexametason axetat; dexametason isonicotinat; dexametason metasulfobenzoat sodique; dexametasonphosphat; dexametason tebutat; diclorison axetat; doxorubicine clohydrat; epirubicin clohydrat; fluclorolon axetonit; fludrocortison axetat; fludroxycortit; flumetason pivalat; flunisolit; fluoxinolon axetonit; fluoxinonit;

fluocortolon; fluocortolon hexanoat; fluocortolon pivalat; flometholon; flupredniden axetat; fluticason propionat; gemxitabin clohydrat; halxinonit; hydrocortison; hydrocortison axetat; hydrocortison butyrat; hydrocortison hemisucxinat; melphalan; meprednison; mercaptopurin; metylprednisolon; metylprednisolon axetat; metylprednisolon hemisucxinat; misoprostol; muromonab-cd3; mycophenolat mofetil; parametanson axetat; prednazolin, prednisolon; prednisolon axetat; prednisolon caproat; prednisolon metasulfobenzoat sodique; prednisolon phosphat sodique; prednison; prednyliden; rifampixin; rifampixin sodique; tacrolimus; teriflunomit; thalidomit; thiotepa; tixocortol pivalat; triamxinolon; triamxinolon axetonit hemisucxinat; triamxinolon benetonit; triamxinolon diaxetat; triamxinolon hexaxetonit; các kháng thể đơn dòng ức chế miễn dịch, ví dụ, các kháng thể đơn dòng của các thụ thể bạch cầu, ví dụ, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD20 (ví dụ, rituximab và ocrelizumab), CD25, CD28, B7, CD40, CD45, CD56 (ví dụ, daclizumab), hoặc CD58 hoặc các phối tử của chúng; hoặc các hợp chất điều biến miễn dịch khác, ví dụ CTLA41g, hoặc các chất ức chế phân tử kết dính khác, ví dụ các mAb hoặc các chất ức chế có khối lượng phân tử thấp bao gồm các chất đối kháng Selectin và các chất đối kháng VLA-4 (như là Tysabri®); các chất tái myelin hóa như BIIB033. Các hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) cũng có thể được sử dụng kết hợp với các tác nhân điều trị các triệu chứng của bệnh đa xơ cứng như là fampridin.

Các sợi trục và các sợi nhánh thần kinh có thể kéo dài từ các tế bào thần kinh. Vị trí đầu xa của axon hoặc sợi trục thần kinh kéo dài có thể bao gồm vùng chuyên hóa, được gọi là nón tăng trưởng. Các nón tăng trưởng có thể cảm ứng môi trường cục bộ và có thể dẫn sự tăng trưởng sợi trục về phía tế bào đích của tế bào thần kinh. Các nón tăng trưởng có thể phản ứng lại các tín hiệu môi trường, ví dụ, tính bám dính bề mặt, các yếu tố tăng trưởng, các chất dẫn truyền thần kinh và điện trường. Các nón tăng trưởng có thể kéo dài với tốc độ từ một đến hai milimet mỗi ngày. Nón tăng trưởng có thể thăm dò khu vực phía trước nó và ở cả hai bên, bằng các cấu trúc kéo dài được phân nhóm thành các chân giả dạng phiến và các chân giả dạng sợi. Khi phần kéo dài tiếp xúc với bề mặt bất lợi, thì nó có thể rút lại. Khi phần kéo dài tiếp xúc với bề mặt tăng trưởng thuận lợi, thì nó có thể tiếp tục kéo dài và dẫn nón tăng trưởng theo hướng đó. Khi nón tăng trưởng kéo dài tới tế bào đích thích hợp, thì có thể tạo ra sự kết nối khớp thần kinh.

Chức năng của tế bào thần kinh có thể bị ảnh hưởng bởi sự tiếp xúc giữa tế bào thần kinh và các tế bào khác trong môi trường gần nhất của chúng (Rutishauser, et al., 1988, *Physiol. Rev.* 68:819). Những tế bào này có thể bao gồm các tế bào thần kinh đệm chuyên hóa, các tế bào thần kinh đệm ít gai trong hệ thần kinh trung ương (CNS), và các tế bào Schwann trong hệ thần kinh ngoại biên (PNS), các tế bào này có thể bọc sợi trục thần kinh bằng myelin (Lemke, 1992, trong *An Introduction to Molecular Neurobiology*, Z. Hall, Ed., trang 281, Sinauer).

Các tế bào thần kinh CNS có thể có tiềm năng nội tại để tái tạo sau khi tổn thương, nhưng chúng có thể bị ức chế không thực hiện được điều này bởi các protein ức chế có mặt trong myelin (Brittis et al., 2001, *Neuron* 30:11-14; Jones et al., 2002, *J. Neurosci.* 22:2792-2803; Grimpe et al., 2002, *J. Neurosci.*:22:3144-3160).

Một số protein ức chế myelin được phát hiện ở các tế bào thần kinh đệm ít gai đã được mô tả đặc trưng. Các ví dụ đã biết về các protein ức chế myelin có thể bao gồm NogoA (Chen et al., *Nature*, 2000, 403, 434-439; Grandpre et al., *Nature* 2000, 403, 439-444), glucoprotein liên quan đến myelin (MAG) (McKerracher et al., 1994, *Neuron* 13:805-811; Mukhopadhyay et al., 1994, *Neuron* 13:757-767) hoặc glucoprotein tế bào thần kinh đệm ít gai (OM-gp), Micol et al., 1988, *J. Cell. Biol.* 106:1273-1279). Mỗi protein trong số các protein này có thể là phối tử đối với thụ thể Nogo-1 của tế bào thần kinh (NgR1 (Wang et al., *Nature* 2002, 417, 941-944; Grandpre et al., *Nature* 2000, 403, 439-444; Chen et al., *Nature*, 2000, 403, 434-439; Domeniconi et al., *Neuron* 2002, xuất bản trực tuyến ngày 28 tháng 06, 2002).

Thụ thể Nogo-1 (NgR1) có thể là protein màng gắn GPI có chứa 8 vùng lặp lại giàu leuxin (Fournier et al., 2001, *Nature* 409:341-346). Khi tương tác với các protein ức chế (ví dụ, NogoA, MAG và OM-gp), thì phức hợp NgR1 có thể truyền tín hiệu dẫn đến làm hỏng cấu trúc nón tăng trưởng và ức chế sự kéo dài sợi trục.

Có nhu cầu đối với các phân tử và các phương pháp để ức chế tình trạng làm hỏng cấu trúc nón tăng trưởng do NgR1 gây ra và sự ức chế kéo dài sợi trục sau đó. Ngoài ra, có nhu cầu đối với các phân tử làm tăng sự sống sót của tế bào thần kinh và tăng sự tái tạo sợi trục thần kinh, đặc biệt là để điều trị bệnh, các rối loạn hoặc các tổn thương có liên quan đến tổn thương sợi trục, sự chết tế bào thần kinh hoặc tế bào thần kinh đệm ít gai, sự hủy myelin hoặc sự mất myelin hoặc nói chung là liên quan đến hệ thần kinh.

Các bệnh, các rối loạn hoặc các tổn thương này có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh đa xơ cứng (MS), bệnh não trắng đa ổ tiến triển (PML), viêm não tủy (EPL), hủy myelin trung tâm cầu não (CPM), loạn dưỡng chất trắng não, bệnh Alexander, bệnh Pelizaeus Merzbacher (PMZ), rối loạn dưỡng chất trắng ở não do tế bào Globoid (bệnh Krabbe) và thoái hóa Wallerian, viêm thần kinh thị giác, viêm tủy ngang, bệnh xơ cứng teo cơ một bên (ALS), bệnh Huntington, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, tổn thương tủy sống, chấn thương sọ não, chấn thương sau chiếu xạ, biến chứng thần kinh do hóa trị liệu, đột quỵ, thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ cấp tính, thiếu vitamin E, hội chứng thiếu vitamin E cách ly, AR, hội chứng Bassen-Kornzweig, hội chứng Marchiafava-Bignami, chứng bệnh loạn dưỡng bạch cầu thay đổi màu sắc, chứng đau dây thần kinh sinh ba, hoặc bệnh tê liệt thần kinh mặt. Trong số những bệnh này, thì bệnh MS có thể là phổ biến nhất, ảnh hưởng đến khoảng 2,5 triệu người trên toàn thế giới.

Bệnh MS có thể bắt đầu bằng dạng tái phát-thuyên giảm của tình trạng bệnh lý liên quan đến thần kinh, mà sau đó có thể tiến triển sang giai đoạn mãn tính với tổn thương thần kinh gia tăng. Bệnh MS có thể liên quan đến tình trạng phá hủy myelin, các tế bào thần kinh đệm ít gai hoặc các sợi trục hạn chế ở vùng tổn thương mãn tính. Sự hủy myelin quan sát thấy trong bệnh MS có thể không luôn ổn định và quá trình tái myelin hóa đã được ghi nhận trong giai đoạn đầu của bệnh. Quá trình tái myelin hóa của các neuron thần kinh có thể cần đến các tế bào thần kinh đệm ít gai.

Các phương pháp điều trị làm giảm nhẹ bệnh khác nhau có thể đã có đối với bệnh MS, bao gồm việc sử dụng corticosteroid và các chất điều biến miễn dịch như interferon beta hoặc Tysabri®. Ngoài ra, do vai trò trung tâm của các tế bào thần kinh đệm ít gai và quá trình myelin hóa trong MS, nên đã có những nỗ lực để phát triển các phương pháp điều trị nhằm làm tăng số lượng tế bào thần kinh đệm ít gai hoặc tăng cường quá trình myelin hóa. Xem, ví dụ, Cohen et al., Patent Mỹ số 5.574.009; Chang et al., *N. Engl. J. Med.* 346: 165-73 (2002). Tuy nhiên, vẫn còn nhu cầu cấp thiết trong việc tìm ra các phương pháp điều trị bổ sung đối với bệnh MS và các rối loạn hủy myelin và thiếu hụt myelin khác.

Hợp chất có công thức (I) hoặc (II) có thể thúc đẩy quá trình myelin hóa hoặc quá trình tái myelin hóa. Phương pháp có thể bao gồm việc cấp hợp chất có công thức (I) hoặc (II) cho các tế bào. Phương pháp thúc đẩy sự biệt hóa tế bào tiền thân của tế

bào thần kinh đệm ít gai có thể bao gồm việc cấp hợp chất có công thức (I) hoặc (II) cho các tế bào. Phương pháp điều trị bệnh đa xơ cứng có thể bao gồm việc cấp hợp chất có công thức (I) hoặc (II) cho đối tượng cần điều trị.

Liều lượng của hợp chất có công thức (I) hoặc (II) được cấp cho đối tượng cần điều trị có thể là thấp hơn 10 µg, thấp hơn 25 µg, thấp hơn 50 µg, thấp hơn 75 µg, thấp hơn 0,10 mg, thấp hơn 0,25 mg, thấp hơn 0,5 mg, thấp hơn 1 mg, thấp hơn 2,5 mg, thấp hơn 5 mg, thấp hơn 10 mg, thấp hơn 15 mg, thấp hơn 20 mg, thấp hơn 50 mg, thấp hơn 75 mg, thấp hơn 100 mg, hoặc thấp hơn 500 mg.

Việc cấp hợp chất có thể bao gồm việc dùng khu trú, qua đường tiêu hóa, ngoài đường tiêu hóa, qua da, qua niêm mạc, qua đường xông hít, trong bề não, trên màng cứng, trong âm đạo, trong tĩnh mạch, trong cơ, dưới da, trong da hoặc trong mắt.

Thời gian cấp có thể là dưới 30 giây, dưới 1 phút, khoảng 1 phút, từ 1 đến 5 phút, từ 5 đến 10 phút, từ 10 đến 20 phút, từ 20 đến 30 phút, từ 30 phút đến 1 giờ, từ 1 giờ đến 3 giờ, từ 3 giờ đến 6 giờ, từ 6 giờ đến 12 giờ, từ 12 giờ đến 24 giờ hoặc hơn 24 giờ.

Việc cấp chất ức chế hoặc hợp chất có thể bao gồm nhiều lần cấp. Thời gian giữa các lần cấp có thể là dưới 30 giây, dưới 1 phút, khoảng 1 phút, từ 1 đến 5 phút, từ 5 đến 10 phút, từ 10 đến 20 phút, từ 20 đến 30 phút, từ 30 phút đến 1 giờ, từ 1 giờ đến 3 giờ, từ 3 giờ đến 6 giờ, từ 6 giờ đến 12 giờ, từ 12 giờ đến 24 giờ hoặc hơn 24 giờ.

Thời gian giữa các lần cấp liên tiếp có thể là dưới 30 giây, dưới 1 phút, khoảng 1 phút, từ 1 đến 5 phút, từ 5 đến 10 phút, từ 10 đến 20 phút, trong khoảng từ 20 đến 30 phút, trong khoảng từ 30 phút đến 1 giờ, từ 1 giờ đến 3 giờ, từ 3 giờ đến 6 giờ, từ 6 giờ đến 12 giờ, từ 12 giờ đến 24 giờ, từ 24 giờ đến 48 giờ, từ 48 giờ đến 72 giờ, từ 72 giờ đến 1 tuần hoặc từ 1 tuần đến 2 tuần.

Việc cấp chất ức chế hoặc hợp chất cho các tế bào có thể bao gồm các tế bào trong hệ hoặc mô hình *in vitro* hoặc *in vivo*. Các tế bào có thể là một phần của dòng tế bào. Dòng tế bào này có thể là dòng tế bào sơ cấp hoặc thứ cấp. Dòng tế bào có thể là dòng tế bào bất tử. Các tế bào có thể được làm đứt gãy và ở dưới dạng sản phẩm phân giải tế bào. Các tế bào có thể là một phần của cơ thể sống, nghĩa là, một đối tượng, ví dụ, động vật có vú. Động vật có vú có thể bao gồm chuột cống, chuột nhắt, chuột nhảy, chuột đồng, thỏ hoặc người. Người có thể là đối tượng hoặc bệnh nhân.

Phương pháp có thể còn bao gồm việc theo dõi đặc tính của mẫu hoặc đối tượng. Mẫu có thể được lấy ra từ đối tượng. Ví dụ, mẫu có thể bao gồm mẫu tế bào hoặc mô từ đối tượng. Mẫu có thể bao gồm máu, huyết tương, hoặc mô thần kinh bao gồm các neuron thần kinh hoặc các tế bào thần kinh đệm. Mẫu có thể vẫn còn ở đối tượng. Ví dụ, mẫu có thể là mô hoặc các tế bào được quan sát thấy trong bệnh nhân.

Phương pháp có thể còn bao gồm việc cung cấp các tế bào, mẫu hoặc đối tượng đối chứng chưa được điều trị và xác định đặc tính mẫu của các tế bào, mẫu hoặc đối tượng đối chứng chưa được điều trị này.

Đặc tính có thể bao gồm sự có mặt hoặc không có mặt một phân tử, nồng độ phân tử, ví dụ protein cơ sở của myelin, glucoprotein liên quan đến myelin hoặc glucoprotein tế bào thần kinh đệm ít gai liên quan đến myelin. Trong một số trường hợp, việc xác định sự có mặt của phân tử có thể bao gồm việc xác định nồng độ của phân tử, xác định độ tinh khiết của phân tử hoặc xác định hàm lượng phân tử.

Đặc tính có thể là tính dẫn điện của mô hoặc tế bào. Đặc tính có thể là tính phát xạ, ví dụ, bức xạ điện từ.

Việc theo dõi đặc tính có thể bao gồm việc quan sát riêng mẫu hoặc đối tượng. Việc theo dõi đặc tính có thể bao gồm việc theo dõi đặc tính trước khi mẫu hoặc đối tượng được cấp hợp chất có công thức (I) hoặc (II). Việc theo dõi đặc tính có thể bao gồm việc theo dõi đặc tính sau khi mẫu hoặc đối tượng được cấp hợp chất. Việc theo dõi đặc tính có thể bao gồm việc theo dõi đặc tính sau khi mẫu hoặc đối tượng được cấp hợp chất với một nồng độ đã biết.

Việc theo dõi đặc tính của mẫu hoặc đối tượng có thể bao gồm việc quan sát qua kính hiển vi. Việc theo dõi đặc tính của chế phẩm có thể bao gồm việc xác định đặc tính bằng cách sử dụng kính hiển vi. Việc theo dõi đặc tính của chế phẩm có thể bao gồm việc theo dõi đặc tính bằng cách sử dụng ảnh chụp hoặc phim. Ảnh chụp và phim này có thể là trên phương tiện chụp phim hoặc dạng kỹ thuật số. Việc theo dõi đặc tính có thể bao gồm việc quét, ví dụ, quét MRI hoặc CT.

Việc thúc đẩy quá trình myelin hóa, quá trình tái myelin hóa hoặc sự phân chia tế bào tiền thân của tế bào thần kinh đệm ít gai có thể ngăn ngừa hoặc có thể điều trị tình trạng hoặc triệu chứng bệnh lý ở động vật có vú. Tình trạng bệnh lý này có thể là bệnh đa xơ cứng, các bệnh tự miễn, các rối loạn viêm mãn tính, bệnh hen, bệnh thần kinh viêm, bệnh viêm khớp, đào thải cơ quan ghép, bệnh Crohn, bệnh viêm loét đại

trắng, lupus ban đỏ, bệnh vẩy nến, thiếu máu cục bộ - tổn thương tái tưới máu, khối u rắn, và di căn khối u, bệnh liên quan đến sự tạo mạch, các bệnh mạch máu, các tình trạng đau, các bệnh cấp tính do virus, tình trạng viêm ruột, bệnh tiểu đường phụ thuộc insulin, hoặc bệnh tiểu đường không phụ thuộc insulin.

Hợp chất này có thể được cấp dưới dạng dược phẩm. Dược phẩm có thể bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc (II). Cụ thể hơn, hợp chất có công thức (I) hoặc (II) có thể được bào chế thành các dược phẩm bằng cách sử dụng các chất mang, các chất độn, chất hòa tan và các chất làm ổn định dược dụng tiêu chuẩn được biết đến bởi các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc (II), hoặc muối, chất tương tự, chất dẫn xuất, hoặc dạng biến đổi của chúng, như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để cấp hợp chất thích hợp cho đối tượng.

Hợp chất có công thức (I) hoặc (II) có thể là hữu ích trong điều trị bệnh hoặc rối loạn, ví dụ, theo phương pháp bao gồm việc cấp cho đối tượng cần điều trị lượng cho phép trong điều trị hợp chất có công thức (I) hoặc (II), hoặc dược phẩm bao gồm lượng có tác dụng điều trị hợp chất có công thức (I) hoặc (II), và chất mang dược dụng.

Trong các trường hợp mà hợp chất có công thức (I) hoặc (II) có thể đủ tính bazơ hoặc axit để tạo thành các muối của bazơ hoặc axit ổn định không độc, thì việc bào chế và cấp các hợp chất dưới dạng các muối dược dụng có thể là thích hợp. Các ví dụ về các muối dược dụng có thể là các muối bổ sung của axit hữu cơ được tạo thành từ các axit mà tạo ra anion sinh lý dụng, ví dụ, tosylat, metansunfonat, axetat, xitrat, malonat, tartarat, succinat, benzoat, ascorbat, α -ketoglutarat, hoặc α -glyxerophosphat. Các muối vô cơ cũng có thể được tạo thành, bao gồm hydroclorua, sunfat, nitrat, bicarbonat, và các muối cacbonat.

Các muối dược dụng có thể thu được bằng cách sử dụng các quy trình tiêu chuẩn được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ bằng cách cho hợp chất bazơ thích hợp như amin phản ứng với axit thích hợp tạo ra anion sinh lý dụng. Các muối kim loại kiềm (ví dụ, natri, kali hoặc li-ti) hoặc kim loại kiềm thổ (ví dụ như canxi) của axit cacboxylic cũng có thể được điều chế.

Các muối cộngbazơ dược dụng có thể được điều chế từ các bazơ hữu cơ và vô cơ. Các muối từ các bazơ vô cơ, có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối của natri, kali, lithi, amoni, canxi hoặc magie. Các muối có nguồn gốc từ các bazơ hữu

cơ có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối của các amin bậc một, bậc hai hoặc bậc ba, như là các alkyl amin, dialkyl amin, trialkyl amin, các alkyl amin đã thế, các dialkyl amin đã thế, các trialkyl amin đã thế, alkenyl amin, dialkenyl amin, trialkenyl amin, alkenyl amin đã thế, dialkenyl amin đã thế, trialkenyl amin đã thế, xycloalkyl amin, di(xycloalkyl) amin, tri(xycloalkyl) amin, xycloalkyl amin đã thế, di(xycloalkyl) amin đã thế, tri(xycloalkyl) amin đã thế, xycloalkenyl amin, di(xycloalkenyl) amin, tri(xycloalkenyl) amin, xycloalkenyl amin đã thế, di(xycloalkenyl) amin đã thế, tri(xycloalkenyl) amin đã thế, aryl amin, diaryl amin, triaryl amin, heteroaryl amin, diheteroaryl amin, triheteroaryl amin, heteroxycyclic amin, diheteroxycyclic amin, triheteroxycyclic amin, hoặc hỗn hợp di- và tri-amin trong đó ít nhất hai trong số các nhóm thế trên amin có thể là khác nhau và có thể là alkyl, alkyl đã thế, alkenyl, alkenyl đã thế, xycloalkyl, xycloalkyl đã thế, xycloalkenyl, xycloalkenyl đã thế, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxycyclic và các nhóm tương tự. Có thể còn bao gồm amin mà trong đó hai hoặc ba nhóm thế, cùng với nitơ amin, tạo thành nhóm heteroxycyclic hoặc heteroaryl. Các ví dụ không giới hạn về amin có thể bao gồm, isopropylamin, trimetyl amin, dietyl amin, tri(iso-propyl) amin, tri(n-propyl) amin, etanolamin, 2-dimetylaminoetanol, tromethamin, lyzin, acginin, histidin, cafein, procain, hydrabamin, colin, betain, etylendiamin, glucosamin, N-alkylglucamin, theobromin, purin, piperazin, piperidin, mocpholin, hoặc N-etylpiperidin, và các chất tương tự. Các dẫn xuất của axit cacboxylic khác có thể hữu ích, ví dụ, các amit của axit cacboxylic, bao gồm các cacboxamit, các alkyl cacboxamit bậc thấp, hoặc các dialkyl cacboxamit, và các chất tương tự.

Hợp chất có công thức (I) hoặc (II) được bào chế thành dược phẩm và được cấp cho vật chủ là động vật có vú, như là người bệnh theo nhiều dạng chế phẩm khác nhau phù hợp với đường cấp đã chọn, ví dụ, đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa, như thuốc nhỏ mắt, bằng các đường cấp trong tĩnh mạch, trong cơ, khu trú hoặc dưới da.

Vì vậy, hợp chất có công thức (I) hoặc (II) có thể được cấp toàn thân, ví dụ, theo đường miệng, kết hợp với chất dẫn thuốc được dụng như là dung môi trợ hoặc chất mang ăn được có thể tiêu hóa. Các hợp chất này có thể được bọc trong các viên nang gelatin vỏ cứng hoặc mềm, có thể được nén thành các viên nén, hoặc có thể được kết hợp trực tiếp với thực phẩm trong chế độ ăn của bệnh nhân. Đối với việc cấp điều trị qua đường miệng, thì hợp chất hoạt tính có thể được kết hợp với một hoặc nhiều tá

được và được sử dụng dưới dạng các viên nén tiêu hóa được, các viên nén trong miệng, các viên ngậm dẹt, các viên nang, dạng cồn ngọt, dạng hỗn dịch, dạng xi-rô, hoặc các viên nhện, và các dạng tương tự. Các chế phẩm và các dạng bào chế này cần chứa ít nhất khoảng 0,1% hợp chất hoạt tính. Tất nhiên, tỷ lệ phần trăm của các chế phẩm và các dạng bào chế có thể được thay đổi và có thể thường nằm trong khoảng từ 2 đến khoảng 60% khối lượng của chế phẩm dưới dạng liều lượng đơn vị đã biết. Hàm lượng hợp chất hoạt tính trong các chế phẩm có thể điều trị bệnh có thể là hàm lượng sao cho sẽ đạt được mức liều lượng hiệu quả.

Các viên nén, các viên ngậm dẹt, các viên tròn, các viên nang, và các dạng tương tự có thể bao gồm các thành phần sau đây: các chất kết dính như là gôm tragacan, keo, tinh bột ngô hoặc gelatin; tá dược như là dicanxi phosphat; chất gây rã thuốc như là tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, axit alginic và các chất tương tự; chất bôi trơn như là magie stearat; hoặc chất làm ngọt như là sucroza, fructoza, lactoza hoặc aspartam hoặc chất tạo vị như là dầu bạc hà, dầu lộc đề, hoặc hương anh đào có thể được bổ sung. Khi dạng liều lượng đơn vị này là viên nang, ngoài các vật liệu có dạng đã nêu trên ra thì nó có thể chứa chất mang dạng lỏng, như, dầu thực vật hoặc polyetylen glycol. Nhiều loại vật liệu khác có thể có mặt như một lớp phủ ngoài hoặc mặt khác để làm thay đổi dạng vật lý của dạng liều lượng đơn vị ở thể rắn. Ví dụ, các viên nén, các viên tròn, hoặc các viên nang có thể được phủ bằng gelatin, sáp, senlac hoặc đường và các chất tương tự. Dạng xi-rô hoặc cồn ngọt có thể chứa hợp chất hoạt tính, sucroza hoặc fructoza là chất làm ngọt, metyl hoặc propylparaben là chất bảo quản, chất màu và tạo hương như là chất tạo hương anh đào hoặc cam. Tất nhiên, vật liệu bất kỳ được sử dụng trong việc bào chế dạng liều lượng đơn vị bất kỳ cần được sử dụng với những hàm lượng được dụng và về cơ bản là không độc. Ngoài ra, hợp chất hoạt tính có thể được đưa vào các thiết bị và các dạng chế phẩm giải phóng chậm.

Hợp chất hoạt tính cũng có thể được dùng qua đường tĩnh mạch hoặc trong màng bụng bằng cách truyền hoặc tiêm. Các dung dịch chứa hợp chất hoạt tính hoặc các muối của nó có thể được bào chế trong nước, tùy ý được trộn với chất hoạt động bề mặt không độc. Các dạng phân tán cũng có thể được bào chế trong glyxerol, polyetylen glycol lỏng, triaxetin, và các hỗn hợp của chúng và trong dầu. Trong các điều kiện lưu trữ và sử dụng thông thường, các dạng chế phẩm này có thể có chứa chất bảo quản để ngăn ngừa sự phát triển của vi sinh vật.

Các dạng liều lượng được phẩm làm ví dụ để tiêm hoặc truyền có thể bao gồm các dung dịch nước vô trùng hoặc các dạng phân tán hoặc các dạng bột vô trùng có chứa hoạt chất được điều chỉnh thích hợp để bào chế ngay lúc dùng các dung dịch hoặc dạng phân tán vô trùng có thể tiêm hoặc truyền, tùy ý được kết nang trong các liposom. Trong mọi trường hợp, dạng liều lượng cuối cùng cần phải vô trùng, ở thể lỏng và ổn định trong các điều kiện sản xuất và lưu trữ. Chất dẫn thuốc hoặc chất mang dạng lỏng có thể là dung môi hoặc môi trường phân tán dạng lỏng bao gồm, ví dụ, nước, etanol, polyol (ví dụ, glyxerol, propylen glycol, polyetylen glycol lỏng, và các chất tương tự), các loại dầu thực vật, hoặc các este của glyxeryl không độc, và các hỗn hợp của chúng. Độ lỏng thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách bào chế các liposom, bằng cách duy trì kích thước hạt theo yêu cầu trong trường hợp các dạng phân tán hoặc bằng cách sử dụng các chất hoạt động bề mặt. Việc ngăn ngừa hoạt động của vi sinh vật có thể được thực hiện bởi nhiều loại chất kháng khuẩn và kháng nấm khác nhau, ví dụ, paraben, clobutanol, phenol, axit sorbic, hoặc thimerosal, và các chất tương tự. Trong nhiều trường hợp, sẽ là thích hợp khi bao gồm các chất đẳng trương, ví dụ, đường, chất đệm hoặc natri clorua. Sự hấp thụ kéo dài của các chế phẩm tiêm được có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các tác nhân hấp thụ chậm trong các chế phẩm, ví dụ, nhôm monostearat hoặc gelatin.

Các dung dịch tiêm vô trùng có thể được bào chế bằng cách cho hợp chất hoạt tính với lượng cần thiết vào dung môi thích hợp cùng với nhiều loại thành phần khác nhau được liệt kê ở trên, theo yêu cầu, sau đó là khử trùng bằng cách lọc. Trong trường hợp các dạng bột vô trùng dùng để bào chế các dung dịch tiêm vô trùng, các phương pháp bào chế ưu tiên có thể là sấy chân không và các kỹ thuật sấy thăng hoa, mà các phương pháp này có thể tạo ra hoạt chất dạng bột cùng với thành phần mong muốn bổ sung bất kỳ có mặt trong các dung dịch đã lọc vô trùng từ trước.

Để dùng khu trú, hợp chất có công thức (I) hoặc (II) có thể được sử dụng ở dạng tinh khiết, ví dụ, khi chúng ở dạng lỏng. Tuy nhiên, nói chung là, có thể là cần thiết khi cấp các hợp chất này cho da dưới dạng các chế phẩm hoặc các dạng bào chế, kết hợp với chất mang chấp nhận được về mặt da liễu, chất mang này có thể ở dạng rắn hoặc dạng lỏng.

Các chất mang dạng rắn làm ví dụ có thể bao gồm các chất rắn nhỏ mịn như là đá tan, đất sét, xenluloza vi tinh thể, silic dioxit, nhôm oxit và các chất tương tự. Các

chất mang dạng lỏng có thể sử dụng bao gồm nước, các loại rượu hoặc các glycol hoặc hỗn hợp nước-rượu/glycol, trong đó các hợp chất này có thể được hòa tan hoặc được phân tán tới các mức hiệu quả, tùy ý là với sự hỗ trợ của các chất hoạt động bề mặt không độc. Tá chất như là các chất tạo hương và các chất kháng vi sinh vật khác có thể được bổ sung để tối ưu hóa các đặc tính của cách sử dụng đã biết. Các chế phẩm dạng lỏng tạo thành như vậy có thể được ứng dụng nhờ các miếng thấm hút, được sử dụng để thấm vào các tấm băng và các đồ để băng bó khác, hoặc được phun lên các vùng bị ảnh hưởng bằng cách sử dụng các bình phun xịt hoặc bình phun kiểu bơm.

Các chất làm đặc như các polyme tổng hợp, các axit béo, các este hoặc muối của axit béo, các loại rượu béo, các xenluloza cải biến hoặc các nguyên liệu vô cơ cải biến cũng có thể được sử dụng cùng với các chất mang dạng lỏng để tạo thành dạng nhão có khả năng bôi trơn, gel, thuốc mỡ, xà phòng, và các dạng tương tự, để người sử dụng dùng trực tiếp trên da.

Các ví dụ về các chế phẩm dùng cho da hữu dụng mà có thể được sử dụng để phân phối các hợp chất có công thức (I) hoặc (II) cho da được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này; ví dụ, xem Jacquet et al. (Patent Mỹ số 4.608.392), Geria (Patent Mỹ số 4.992.478), Smith et al. (Patent Mỹ số 4.559.157) và Wortzman (Patent Mỹ số 4.820.508).

Liều lượng hữu dụng của các hợp chất có công thức (I) hoặc (II) có thể được xác định bằng cách so sánh hoạt tính *in vitro*, và hoạt tính *in vivo* của chúng trên mô hình động vật. Các phương pháp cho phép ngoại suy về liều lượng hiệu quả ở chuột, và các động vật khác, cho đến con người được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này; ví dụ, xem Patent Mỹ số 4.938.949.

Nói chung, nồng độ của (các) hợp chất có công thức (I) hoặc (II) trong chế phẩm dạng lỏng, như dạng thuốc bôi ngoài da, có thể là từ khoảng 0,1 đến khoảng 25 phần trăm khối lượng, tốt hơn là từ khoảng 0,5-10 phần trăm khối lượng. Nồng độ trong chế phẩm rắn hoặc bán rắn như là gel hoặc bột có thể là khoảng 0,1-5 % khối lượng, tốt hơn là khoảng 0,5-2,5 phần trăm khối lượng dựa trên tổng khối lượng của chế phẩm.

Hàm lượng của hợp chất này, hoặc chất dẫn xuất hoặc muối hoạt tính của nó, cần thiết để sử dụng trong điều trị có thể thay đổi không chỉ phụ thuộc vào muối cụ thể được chọn mà còn phụ thuộc vào đường cấp thuốc, bản chất của tình trạng bệnh đang

được điều trị và tuổi tác và tình trạng bệnh lý của bệnh nhân và cuối cùng có thể là theo quyết định của bác sĩ theo dõi hoặc bác sĩ lâm sàng. Tuy nhiên, nhìn chung thì liều dùng có thể nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10 mg/kg trọng lượng cơ thể mỗi ngày.

Hợp chất này có thể được cấp thuận tiện theo dạng liều lượng đơn vị; ví dụ, có chứa 0,01 đến 10 mg, hoặc 0,05 đến 1 mg hoạt chất trên mỗi dạng liều lượng đơn vị. Trong một số trường hợp, liều dùng 5 mg/kg hoặc thấp hơn có thể là thích hợp.

Hoạt chất có thể được cấp để đạt được nồng độ đỉnh trong huyết tương mong muốn của hợp chất hoạt tính. Nồng độ đỉnh trong huyết tương mong muốn có thể là từ khoảng 0,5 μM đến 75 μM , tốt hơn là, khoảng 1 μM đến 50 μM , hoặc khoảng 2 μM đến 30 μM . Điều này có thể đạt được, ví dụ, bằng cách tiêm trong tĩnh mạch dung dịch hoạt chất nồng độ 0,05 đến 5%, tùy ý trong nước muối, hoặc được cấp theo đường miệng dưới dạng liều bolus có chứa khoảng 1 mg đến 100 mg hoạt chất.

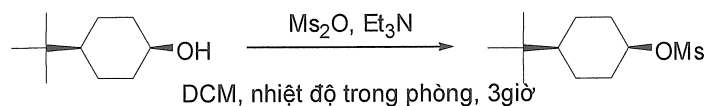
Liều lượng mong muốn có thể thuận tiện được trình bày ở dạng liều đơn hoặc dưới dạng các liều chia nhỏ được cấp tại các khoảng thời gian thích hợp, ví dụ, hai, ba, bốn, hoặc nhiều hơn bốn liều nhỏ mỗi ngày. Chính liều nhỏ này có thể còn được chia nhỏ thêm, ví dụ, thành một số lần dùng thuốc cách nhau không đều riêng biệt; như là nhiều lần xông hít từ ống bơm thuốc hoặc bằng cách dùng nhiều lần nhỏ thuốc vào mắt.

Phương pháp được bộc lộ có thể bao gồm bộ kit có chứa hợp chất có công thức (I) hoặc (II) và tài liệu hướng dẫn mà có thể mô tả cách sử dụng hợp chất này hoặc chế phẩm chứa hợp chất này cho tế bào hoặc đối tượng. Điều này cần được hiểu là bao gồm các trường hợp khác về các bộ kit mà được biết bởi các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này, như là bộ kit có chứa dung môi (tốt hơn là vô trùng) để hòa tan hoặc tạo huyền phù hợp chất hoặc chế phẩm trước khi cấp hợp chất hoặc chế phẩm cho tế bào hoặc đối tượng. Tốt hơn là, đối tượng này có thể là con người.

Theo các phương pháp được bộc lộ, như được mô tả ở trên hoặc như được thảo luận trong phần Ví dụ dưới đây, có thể sử dụng các kỹ thuật hóa học, tế bào, mô hóa học, hóa sinh học, sinh học phân tử, vi sinh vật học, và *in vivo* thông thường mà được biết bởi các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các kỹ thuật như thế đã được giải thích đầy đủ trong tài liệu.

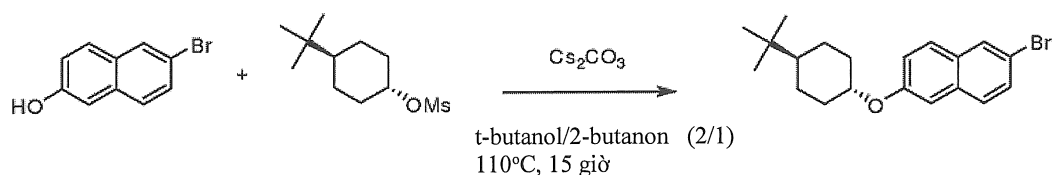
Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ tham chiếu 1: *cis*-4-*tert*-Butylxyclohexyl metansulfonat



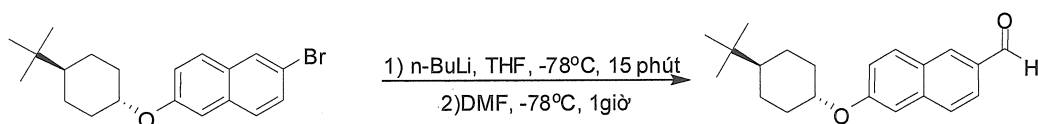
Hòa tan Cis-4-*t*-butylxyclohexanol (6,0g, 38,5mmol, 1,0 đương lượng) trong diclometan (10ml). Sau đó thêm từ từ anhydrit metansulfonic (8,03g, 46,2mmol, 1,1 đương lượng) vào hỗn hợp ở 0°C. Tiếp theo thêm triethylamin (6,4ml, 46,2mmol, 1,5 đương lượng) vào hỗn hợp này và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Chiết hỗn hợp bằng diclometan và cô đặc lớp hữu cơ thu được sản phẩm là dạng bột trắng (8,0g, hiệu suất: 90%). Sử dụng sản phẩm này cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4,99-4,98 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,14-2,12 (m, 2H), 1,65-1,28 (m, 7H), 0,84 (s, 9H).

Ví dụ tham chiếu 2: 2-Brom-6-(trans-4-*tert*-butylxyclohexyloxy)naphtalen



Hòa tan 6-Bromnaphtalen-2-ol (CAS là 15231-91-1) (3,0 g, 14,8 mmol, 1,0 đương lượng) trong hỗn hợp chứa *t*-butanol/2-butanon (4ml/2ml). Sau đó thêm xesi cacbonat (12g, 37,2mmol, 2,5 đương lượng) vào hỗn hợp và khuấy hỗn hợp ở 110°C trong 10 phút. Tiếp đó thêm trans-4-*tert*-butylxyclohexyl metansulfonat (3,48g, 16,2 mmol, 1,1 đương lượng) vào hỗn hợp. Khuấy hỗn dịch ở 110°C trong môi trường khí nitơ trong 15 giờ. Chiết hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat và tinh chế lớp hữu cơ bằng sắc ký cột silicagel sử dụng ete dầu mỏ là dung môi rửa giải để thu được 2-Brom-6-(trans-4-*tert*-butylxyclohexyloxy)naphtalen là chất rắn màu vàng nhẹ (1,7g, hiệu suất: 32%). Phổ ESI-MS: 361,0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,89 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,15-7,11 (m, 2H), 4,26-4,24 (m, 1H), 2,27-2,25 (m, 2H), 1,89-1,87 (m, 2H), 1,45-1,09 (m, 5H), 0,89 (s, 9H).

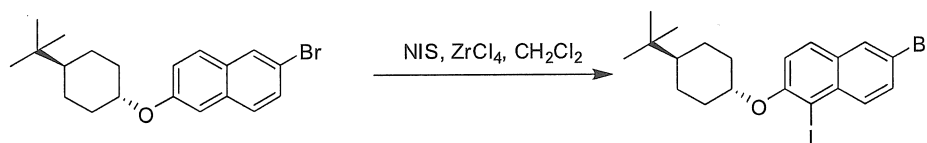
Ví dụ tham chiếu 3: 6-(trans-4-*tert*-Butylxyclohexyloxy)-2-naphtaldehyt



Hòa tan 2-Brom-6-(trans-4-*tert*-butylxyclohexyloxy)naphtalen (2,249g, 6,25mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (10ml) trong môi trường khí nitơ. Sau đó làm

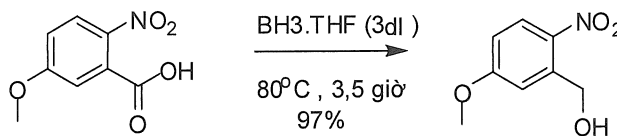
nguội hỗn hợp xuống -78°C và thêm từng giọt dung dịch chứa $n\text{-BuLi}$ trong THF (2,5M, 7,5ml, 18,8mmol, 3,0 đương lượng) vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp ở -78°C trong 15 phút. Sau đó cho DMF (2,4ml, 31,2mmol, 5,0 đương lượng) vào hỗn hợp và khuấy ở -78°C trong 1 giờ. Khi phản ứng kết thúc, thêm HCl 1M vào hỗn hợp để điều chỉnh độ pH lên 6. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc và cô đặc lớp hữu cơ và tinh chế bằng sắc ký silicagel sử dụng ete dầu mỏ/etyl axetat (10/1) là dung môi rửa giải để thu được 6-(trans-4-*tert*-butylxyclohexyloxy)-2-naphtaldehyt là chất rắn màu trắng (1,16g, 60%). Phổ EDI-MS: 311,1 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10,08 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,92-7,87 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,22-7,19 (m, 2H), 4,42-4,30 (m, 1H), 2,30-2,28 (m, 2H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,48-1,11 (m, 5H), 0,82 (s, 9H).

Ví dụ tham chiếu 4: 6-Brom-2-(trans-4-*tert*-butylxyclohexyloxy)-1-iodonaphtalen



Xả khí dung dịch chứa 2-Brom-6-(trans-4-*tert*-butylxyclohexyloxy)naphtalen (160,0g, 444,4mmol) trong metylen clorua (2,5 L) trong môi trường khí argon. Thêm vào dung dịch này N-iodosuxinimit (202,1g, 888,8mmol) và ziricon tetracolorua (20,4g, 88,9mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong môi trường khí argon. Theo dõi phản ứng bằng ^1H NMR và thấy phản ứng chuyển hoàn toàn thành sản phẩm sau 30 phút. Sau đó cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm để thu được khoảng 250g sản phẩm thô là chất rắn màu nâu. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký silicagel với hexan để thu được 200g sản phẩm mong muốn là chất rắn màu nâu (hiệu suất: 92,6%). Phổ EDI-MS: 487,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

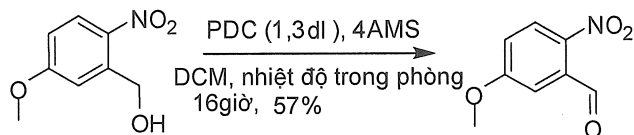
Ví dụ tham chiếu 7: (5-Metoxy-2-nitrophenyl)metanol



Cho BH_3 (1,0M trong THF, 30,4ml, 3,0 đương lượng) vào dung dịch chứa axit 5-metoxi-2-nitrobenzoic (20g, 1,0mol) trong THF (100ml) ở 0°C . Hồi lưu hỗn hợp trong 3 giờ, pha loãng bằng nước (200ml) và chiết bằng DCM (100mlx3). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng MgSO_4 , làm bay hơi để tạo ra (5-metoxi-2-nitrophenyl)metanol (18g, hiệu suất: 97%), là chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400MHz,

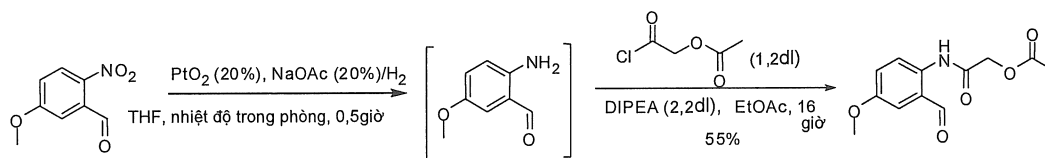
DMSO- d_6 δ : 8,13 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,60~5,58 (m, 1H), 4,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,89 (s, 3H); Phổ ESI-MS: m/z 184,1 ($[M+1]^+$).

Ví dụ tham chiếu 8: 5-Metoxy-2-nitrobenzaldehyt



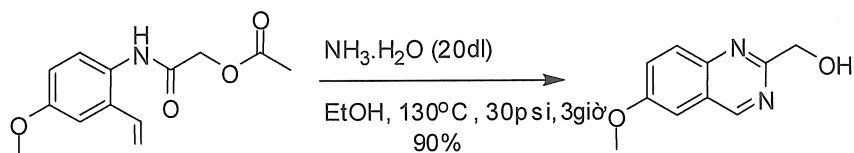
Cho PDC (11,5g, 0,147mol, 1,5 đương lượng) và 4A MS (120g) dần dần vào dung dịch chứa (5-metoxy-2-nitrophenyl)metanol (18g, 0,098mol) trong DCM khan (0,2 L). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, lọc qua đệm Xelit. Làm bay hơi dịch lọc đến khô trong chân không để tạo ra 5-metoxy-2-nitrobenzaldehyt (10g, hiệu suất: 57%) là chất rắn vàng nhạt. $^1\text{HNMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 10,24 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,8, 3,2$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3H); Phổ ESI-MS: m/z 182,0 ($[M+1]^+$).

Ví dụ tham chiếu 9: 2-(2-Formyl-4-metoxyphenylamino)-2-oxoethyl axetat



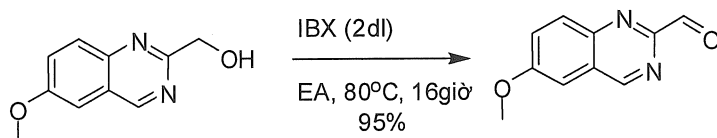
Cho PtO_2/C 20% (1,2g, 20%) và NaOAc (1,2g, 20%) vào dung dịch chứa 5-metoxy-2-nitrobenzaldehyt (6g, 0,33mol) trong EtOAc (100ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong môi trường khí hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. Lọc hỗn hợp qua đệm Xelit, và làm khô dịch lọc bằng Na_2SO_4 khan. Sau khi lọc, làm nguội dung dịch xuống -78°C , và thêm vào đó DIPEA (6,4g, 0,5mol, 1,5 đương lượng) và 2-clo-2-oxoethyl axetat (4,5g, 0,33mol, 1,0 đương lượng). Làm ấm dần dần hỗn hợp thu được đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đệm. Rửa hỗn hợp phản ứng bằng nước hai lần, làm khô bằng Na_2SO_4 và làm bay hơi hầu hết dung môi trong chân không. Sau đó gom lại chất rắn tách ra bằng cách lọc để thu được 2-(2-formyl-4-metoxyphenylamino)-2-oxoethyl axetat (5,6g, hiệu suất: 71%) là chất rắn vàng nhạt. $^1\text{HNMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 10,95 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 8,8, 3,2$ Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,22 (s, 3H); Phổ ESI-MS: m/z 252,1 ($[M+1]^+$).

Ví dụ tham chiếu 10: (6-Metoxiquinazolin-2-yl)metanol



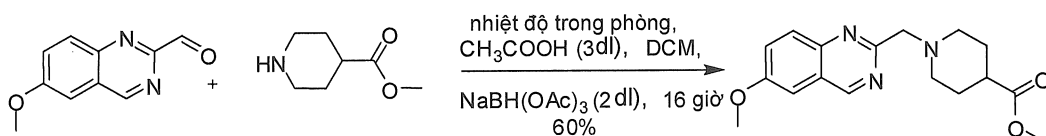
Cho dung dịch chứa 2-(2-formyl-4-metoxypheylamino)-2-oxoetyl axetat (5g, 0,02mol) và amoniac (6,8g, 0,4mol, 20 đương lượng) trong EtOH (30ml) phản ứng dưới áp suất cao (30psi (1psi=0,06895bar)) ở 135°C trong 5 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, làm bay hơi dung môi trong chân không. Chiết dung dịch nước thành phẩm bằng DCM (100ml x 3). Làm khô các phần chiết đã được gộp lại bằng Na₂SO₄ khan và làm bay hơi đến khô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký (rửa giải bằng DCM/MeOH = 100/1) để thu được (6-metoxiquinazolin-2-yl)metanol (4,1g, hiệu suất: 90%) là chất rắn màu trắng. ¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,46 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,8, 3,2 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 5,34 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,72 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,91 (m, 3H); Phổ ESI-MS: *m/z* 191,1 ([*M*+1]⁺).

Ví dụ tham chiếu 11: 6-Metoxiquinazolin-2-carbaldehyt



Cho IBX (11,6g, 4,2mol, 2 đương lượng) vào dung dịch chứa (6-metoxiquinazolin-2-yl)metanol (4g, 0,21mol) trong EA (30ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 16 giờ. Sau khi lọc, làm bay hơi dung dịch trong chân không để thu được 6-metoxiquinazolin-2-carbaldehyt (3,8g, hiệu suất: 95%) là chất rắn màu trắng. Phổ ESI-MS: *m/z* 189,2 ([*M*+1]⁺).

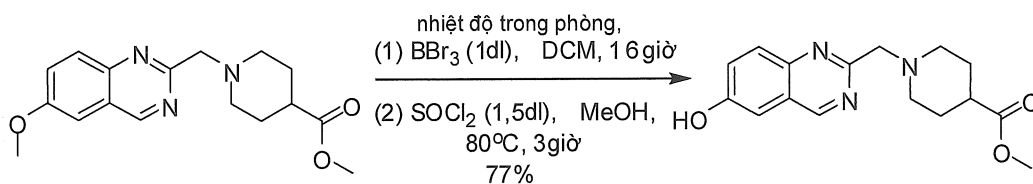
Ví dụ tham chiếu 12: Metyl 1-((6-metoxiquinazolin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



Cho axit axetic (3,4g, 0,057mol, 3 đương lượng) và NaBH(OAc)₃ (8g, 0,038mol, 2 đương lượng) vào dung dịch chứa hợp chất 6-metoxiquinazolin-2-carbaldehyt (3,8g, 0,019mol) và este của axit metyl isonipecotic (2,8g, 0,021mmol, 1,1 đương lượng)

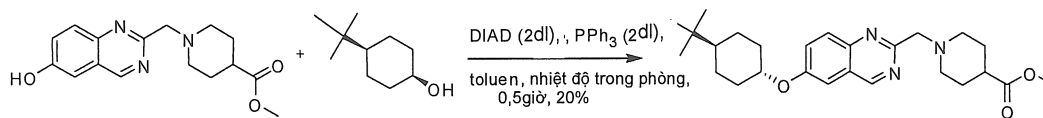
trong CH₂Cl₂ (20ml). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Làm lạnh đột ngột hỗn hợp phản ứng bằng cách thêm vào 50ml dung dịch Na₂CO₃ bão hòa, chiết bằng DCM (100ml x 3). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng Na₂SO₄ và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng cột silic gel (rửa giải: PE/EA = 3/1) để tạo ra metyl 1-((6-metoxiquinazolin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat (3,8g, hiệu suất: 60%) là chất rắn màu nâu nhạt. ¹HNMR (400MHz, DMSO- *d*₆) δ : 9,45 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,8 Hz, 2,8 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,88~2,85 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 1,78~1,77 (m, 2H), 1,54 (m, 2H); Phổ ESI-MS: *m/z* 316,2 ([*M*+1]⁺).

Ví dụ tham chiếu 13: Metyl 1-((6-hydroxyquinazolin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



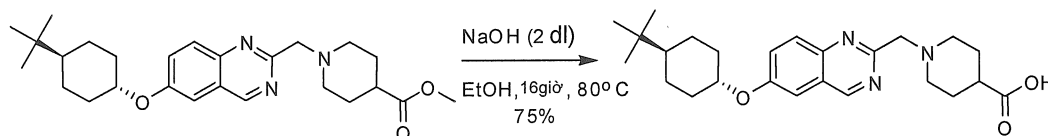
Cho BBr₃ (9,5mmol, 1,0 đương lượng) vào dung dịch chứa metyl 1-((6-metoxiquinazolin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat (3,0g, 9,5mmol) trong DCM (15ml) ở 0°C trong môi trường khí N₂. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi, thêm SOCl₂ (2,8g, 0,238mol, 1,5 đương lượng) và MeOH (20ml) vào hỗn hợp ở 0°C. Hồi lưu hỗn hợp ở 80°C trong 3 giờ, rót vào dung dịch nước NaHCO₃ và chiết bằng DCM (100mlx3). Làm khô các phần chiết đã được gộp lại bằng Na₂SO₄ khan và làm bay hơi đến khô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký (rửa giải bằng DCM/MeOH = 25/1) để thu được metyl 1-((6-hydroxyquinazolin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat (1,7g, hiệu suất: 77%) là chất rắn màu vàng. ¹HNMR (400MHz, DMSO- *d*₆) δ : 10,36 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,86~2,84 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,56 (m, 2H); Phổ ESI-MS: *m/z* 302,1 ([*M*+1]⁺).

Ví dụ tham chiếu 14: Metyl 1-((6-((trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)quinazolin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



Cho metyl 1-((6-hydroxyquinazolin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat (0,5g, 1,6mmol), cis-4-tert-butylxyclohexanol (0,38g, 0,24mmol, 1,5 đương lượng), PPh₃ (0,87g, 3,3mmol, 2 đương lượng) và THF khô (0,5ml) vào bình đáy tròn dung tích 25ml trong môi trường khí N₂. Sau đó thêm nhanh DIAD (0,53g, 0,33mmol, 2 đương lượng) trong một lần vào hỗn hợp hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ, pha loãng bằng nước (20ml) và chiết bằng DCM (20mlx3). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng MgSO₄ và cô đặc. Tinh chế phân cận bằng sắc ký TLC điều chế (DCM/MeOH =15/1) để thu được metyl 1-((6-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)quinazolin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat (300mg, hiệu suất: 20%) là dầu màu nâu. ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 9,27 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,30~4,20 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,00~2,98 (m, 2H), 2,28~2,18 (m, 4H), 1,85-1,82 (m, 6H), 1,40~1,34 (m, 2H), 1,18~1,03 (m, 4H), 0,86 (s, 9H); Phổ ESI-MS: *m/z* 440,1 (M+1)⁺.

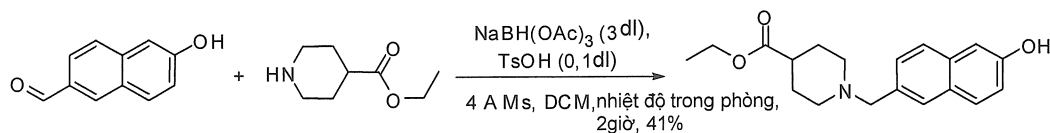
Ví dụ 15: Axit 1-((6-(trans-4-tert-Butylxyclohexyloxy)quinazolin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic



Khuấy hỗn hợp chứa metyl 1-((6-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)quinazolin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat (150mg, 0,34mmol) và NaOH (27mg, 0,68mmol, 2,0 đương lượng) trong EtOH (5ml) ở 80°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, thêm dung dịch nước HCl 1N (5ml) vào hỗn hợp để điều chỉnh độ pH = 3~4. Làm bay hơi dung môi trong chân không. Tinh chế phân cận bằng sắc ký HPLC điều chế (MeOH trong TFA 0,05%/H₂O 30-95% thể tích/thể tích là pha động) để thu được axit 1-((6-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)quinazolin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic (105mg, hiệu suất: 75%) là chất rắn vàng nhạt.

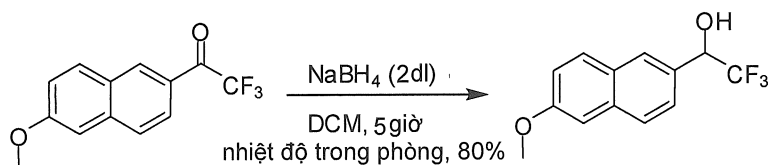
^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 9,45 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,47~4,39 (m, 1H), 3,81~3,80 (m, 2H), 3,31~3,27 (m, 1H), 2,70~2,69 (m, 1H), 2,30~2,26 (m, 5H), 2,08~2,07 (m, 2H), 1,92~1,89 (m, 2H), 1,46~1,42 (m, 2H), 1,29~1,26 (m, 2H), 1,12~1,11 (m, 1H), 0,81 (s, 9H); Phổ ESI-MS: m/z 426 ($[\text{M}+1]^+$).

Ví dụ tham chiếu 16: Ethyl 1-((6-hydroxynaphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



Khuấy hỗn hợp chứa các rây phân tử cỡ 4Å, 6-hydroxy-2-naphtaldehyt (1,0g, 5,81mmol), ethyl piperidin-4-cacboxylat (0,91g, 5,81mmol), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3,76g, 17,43mmol) và TsOH (0,1g, 0,581mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và sau đó làm lạnh đột ngột bằng nước (5ml). Chiết hỗn hợp bằng DCM (20mlx2). Rửa các phần hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối bão hòa (20mlx3) và sau đó cô đặc. Lọc và hòa tan các kết tủa trắng trong nước (10ml) và EtOAc (10ml), thêm NaHCO_3 vào để điều chỉnh độ pH = 8-9. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc (20mlx2). Rửa các phần hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối bão hòa (20mlx2), làm khô bằng Na_2SO_4 , cô đặc và tái kết tinh bằng EtOAc để thu được ethyl 1-((6-hydroxynaphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat là chất rắn màu trắng (0,83g, hiệu suất: 41%), Phổ ESI-MS: 314,1 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,65 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,61-7,63 (m, 2H), 7,32-7,35 (m, 1H), 7,03-7,08 (m, 2H), 4,02-4,03 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,72-2,75 (m, 2H), 2,25-2,32 (m, 2H), 1,98-2,03 (m, 1H), 1,77-1,79 (m, 2H), 1,51-1,61 (m, 2H), 1,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

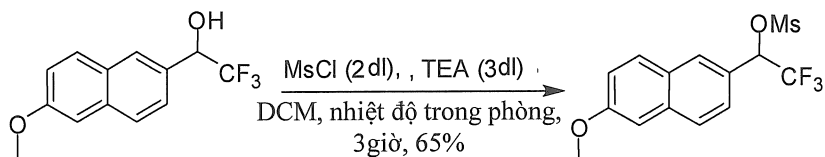
Ví dụ tham chiếu 17: 2,2,2-Triflo-1-(6-metoxynaphtalen-2-yl)etanol



Khuấy hỗn hợp chứa 2,2,2-triflo-1-(6-metoxynaphtalen-2-yl)etanol (1g, 3,9mmol) và NaBH_4 (312mg, 7,8mmol, 2 đương lượng) trong DCM (20ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Làm lạnh đột ngột hỗn hợp phản ứng bằng nước (5ml), rửa bằng nước muối (10mlx2), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô đặc để thu được 2,2,2-triflo-1-

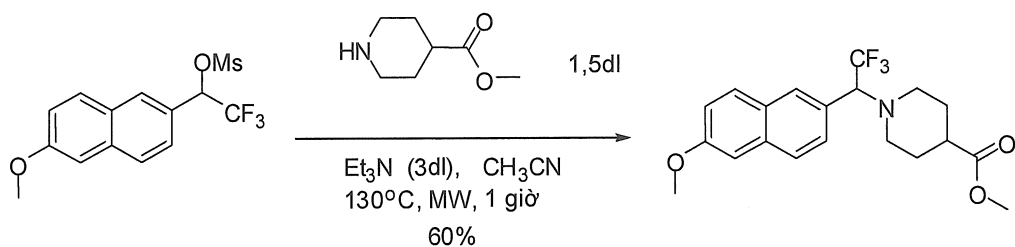
(6-metoxynaphtalen-2-yl)etanol (800mg, hiệu suất: 80%) là chất rắn màu trắng. Phổ ESI-MS (M+1)⁺: 255,1. ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7,80 (s, 1H), 7,72-7,68 (m, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,13-7,07 (m, 2H), 5,09 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H).

Ví dụ tham chiếu 18: 2,2,2-Triflo-1-(6-metoxynaphtalen-2-yl)etyl metansulfonat



Cho từng giọt MsCl (680mg, 6mmol, 2 đương lượng) vào dung dịch chứa 2,2,2-triflo-1-(6-metoxynaphtalen-2-yl)etanol (500mg, 2mmol) và TEA (610mg, 6mmol, 3 đương lượng) trong DCM (10ml) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Làm lạnh đột ngột hỗn hợp phản ứng bằng NaHCO₃ (5ml) bão hòa, rửa bằng nước muối (5mlx3), làm khô bằng Na₂SO₄ và cô đặc để thu được 2,2,2-triflo-1-(6-metoxynaphtalen-2-yl)etyl metansulfonat (420mg, hiệu suất: 65%) là chất rắn màu trắng. Phổ ESI-MS (M+1)⁺: 335,1. ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7,90 (s, 1H), 7,83-7,78 (m, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,90 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,93 (s, 3H).

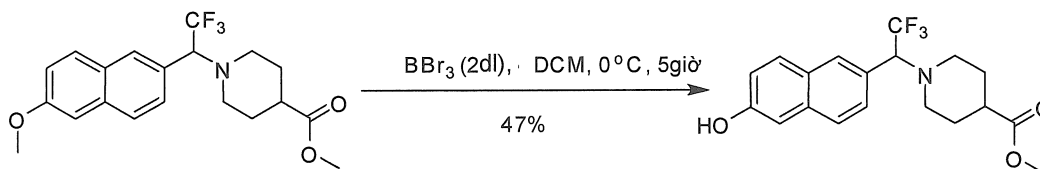
Ví dụ tham chiếu 19: Metyl 1-(2,2,2-triflo-1-(6-metoxynaphtalen-2-yl)etyl)piperidin-4-cacboxylat



Khuấy dung dịch chứa 2,2,2-triflo-1-(6-metoxynaphtalen-2-yl)etyl metansulfonat (500mg, 1,5mmol), este của axit metyl isonipecotic (330mg, 2,3mmol, 1,5 đương lượng) và TEA (450mg, 4,5mmol, 3 đương lượng) trong CH₃CN (4ml) ở 130°C trong môi trường vi sóng trong 1 giờ. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat (20ml), rửa bằng nước muối (5mlx3), làm khô bằng Na₂SO₄ và cô đặc để thu được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột silicagel (Ete dầu mỏ:etyl axetat = 3:1) để thu được metyl 1-(2,2,2-triflo-1-(6-metoxynaphtalen-2-yl)etyl)piperidin-4-cacboxylat (340mg, hiệu suất: 60%) là chất rắn màu vàng. Phổ ESI-MS (M+1)⁺: 382,1. ¹HNMR (400MHz,

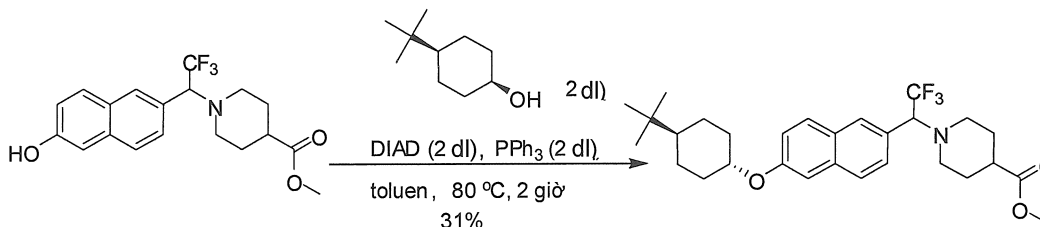
CDCl_3) δ : 7,76-7,73 (m, 3H), 7,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 4,20 (q, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,04-2,97 (m, 2H), 2,46-2,44 (m, 1H), 2,26-2,22 (m, 2H), 1,87-1,73 (m, 4H).

Ví dụ tham chiếu 20: Metyl 1-(2,2,2-triflo-1-(6-hydroxynaphtalen-2-yl)etyl)piperidin-4-cacboxylat



Cho BBr_3 (3N trong DCM, 0,9ml, 2,6mmol, 2 đương lượng) vào dung dịch chứa metyl 1-(2,2,2-triflo-1-(6-metoxynaphtalen-2-yl)etyl)piperidin-4-cacboxylat (500mg, 1,3mmol) trong DCM (10ml) ở 0°C . Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 5 giờ. Thêm metanol (5ml) vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ nữa, và sau đó rót dung dịch nước NaHCO_3 vào, chiết bằng DCM (10mlx3). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước (5mlx3) và cô đặc để thu được sản phẩm thô, tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký (Ete dầu mỏ:etyl axetat = 1:1) để thu được metyl 1-(2,2,2-triflo-1-(6-hydroxynaphtalen-2-yl)etyl)piperidin-4-cacboxylat là chất rắn màu vàng (230mg, hiệu suất: 47%). Phổ ESI-MS $(\text{M}+1)^+$: 368,1. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7,69-7,67 (m, 2H), 7,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,09-7,05 (m, 2H), 4,13 (q, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,97-2,90 (m, 2H), 2,39-2,37 (m, 1H), 2,19-2,17 (m, 2H), 1,72-1,59 (m, 4H).

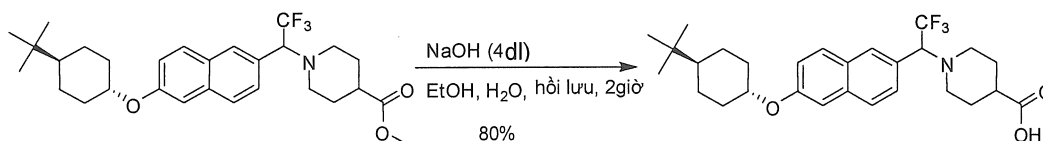
Ví dụ tham chiếu 21: Metyl 1-(1-(6-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)-2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-cacboxylat



Cho DIAD (323g, 1,6mmol, 2 đương lượng) vào hỗn hợp khuấy chứa metyl 1-(2,2,2-triflo-1-(6-hydroxynaphtalen-2-yl)etyl)piperidin-4-cacboxylat (300mg, 0,8mmol), cis-4-(t-butyl)xyclohexanol (245mg, 1,6mmol, 2 đương lượng) và PPh_3 (420mg, 1,6mmol, 2 đương lượng) trong THF (3ml) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí N_2 . Khuấy hỗn hợp ở 80°C trong 2 giờ, pha loãng bằng etyl axetat (10ml)

và rửa bằng nước (5mlx3). Loại bỏ dung môi hữu cơ trong chân không và tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel (ete dầu mỏ:etyl axetat = 1:1) để thu được metyl 1-(1-(6-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)-2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-cacboxylat (130mg, hiệu suất: 31%) là chất rắn màu vàng. Phổ ESI-MS (M+1)⁺: 506,1. ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7,86~7,80 (m, 3H), 7,46 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,68~4,66 (m, 1H), 4,39~4,36 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,32~3,30 (m, 2H), 2,65-2,64 (m, 1H), 2,44-2,43 (m, 1H), 2,30-2,27 (m, 3H), 1,93-1,90 (m, 3H), 1,80-1,79 (m, 2H), 1,44~1,41 (m, 2H), 1,29~1,27 (m, 3H), 1,14~1,13 (m, 1H), 0,90 (s, 9H).

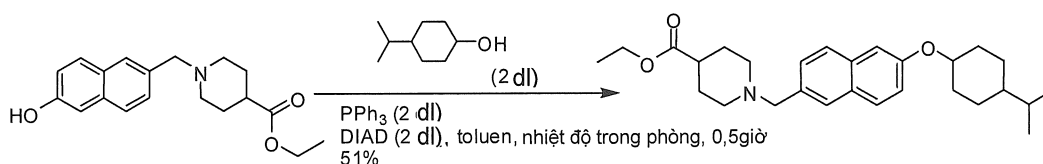
Ví dụ 22: Axit 1-(1-(6-(trans-4-tert-Butylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)-2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-cacboxylic



Cho NaOH (32mg, 0,8mmol, 4,0 đương lượng) và H₂O (0,5ml) vào dung dịch chứa metyl 1-(1-(6-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)-2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-cacboxylat (100mg, 0,2mmol) trong MeOH (5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 85°C trong 2 giờ. Sau đó làm nguội phản ứng xuống 0°C, và điều chỉnh độ pH của dung dịch thành 6 bằng HCl 3N. Lọc hỗn hợp, và sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng là axit 1-(1-(6-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)-2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-cacboxylic (78mg, hiệu suất: 80%). Phổ ESI-MS (M+1)⁺: 492,1.

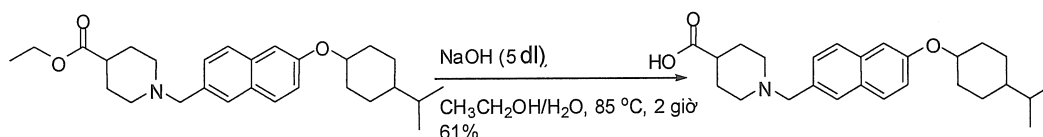
¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ: 7,82~7,78 (m, 3H), 7,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,16 (dd, *J* = 8,8 Hz, 2,4 Hz, 1H), 4,68~4,67 (m, 1H), 4,38~4,36 (m, 1H), 3,32~3,30 (m, 2H), 2,65-2,64 (m, 1H), 2,44-2,43 (m, 1H), 2,30-2,28 (m, 3H), 1,93-1,90 (m, 3H), 1,80-1,79 (m, 2H), 1,44~1,41 (m, 2H), 1,29~1,26 (m, 3H), 1,13~1,12 (m, 1H), 0,92 (s, 9 H). HPLC: 100,00%.

Ví dụ tham chiếu 23: Etyl 1-((6-(4-isopropylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



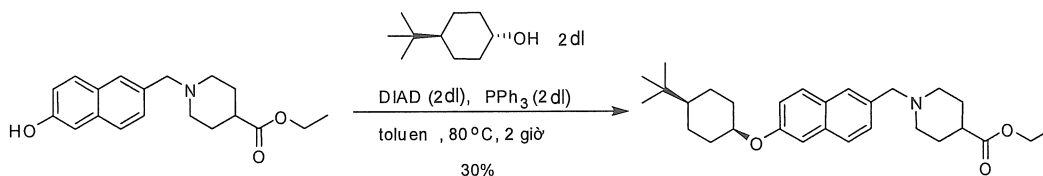
Cho etyl 1-((6-hydroxynaphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat (313mg, 0,1mmol, 2 đương lượng), 4-isopropylxyclohexanol (284mg, 0,2mmol, 2 đương lượng), PPh₃ (562mg, 0,2mmol, 2 đương lượng) và toluen khô (0,5mL) vào bình đáy tròn dung tích 25ml trong môi trường khí N₂. Sau đó nhanh chóng cho DIAD (404mg, 0,2mmol, 2 đương lượng) trong một lần vào hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất thấp và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (PE:EA = 4:1) để thu được etyl 1-((6-(4-isopropylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat (213mg, hiệu suất: 51%) là dầu màu vàng nhạt. Phổ ESI-MS (M+1)⁺: 438,1. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7,64-7,57 (m, 3H), 7,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,10-7,08 (m, 2H), 4,60-4,58 (m, 1H), 4,05 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,85-2,81 (m, 2H), 2,07-2,04 (m, 1H), 2,01-1,97 (m, 2H), 1,83-1,71 (m, 4H), 1,51-1,40 (m, 6H), 1,24-1,15 (m, 6H), 1,11-1,06 (m, 1H), 0,83 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).

Ví dụ 24: Axit 1-((6-(4-Isopropylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic



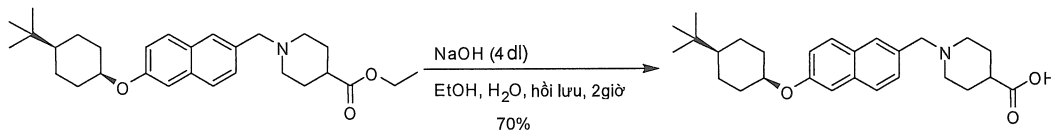
Hòa tan etyl 1-((6-(4-isopropylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat (120mg, 0,27mmol) trong EtOH (5ml). Cho NaOH (55mg, 1,4mmol, 5 đương lượng) trong một lần vào hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp ở 80°C trong 16 giờ. Loại bỏ dung môi và hòa tan phần cặn trong H₂O (3ml). Thêm dung dịch HCl 1M vào để điều chỉnh độ pH = 7, lọc hỗn hợp để thu được axit 1-((6-(4-isopropylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic là chất rắn màu trắng (85mg, hiệu suất: 61%). Phổ ESI-MS (M+1)⁺: 410,3, HPLC: 100,00%. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,24 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,86-7,84 (m, 2H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,77-4,76 (m, 1H), 4,42-4,36 (m, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,95-2,93 (m, 2H), 2,50-2,49 (m, 1H), 2,03-2,00 (m, 4H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,62-1,34 (m, 7H), 1,19-1,12 (m, 1H), 0,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Ví dụ tham chiếu 25: Etyl 1-((6-(cis-4-tert-butylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



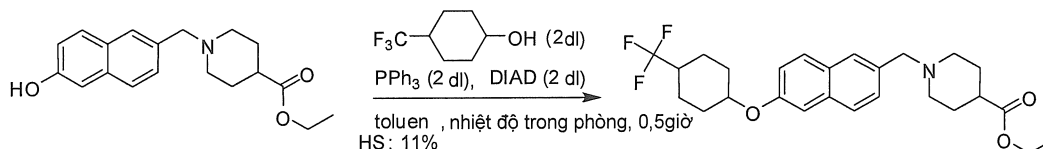
Quy trình tổng hợp giống như quy trình tổng hợp ethyl 1-((6-(4-isopropylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylat. Khối lượng: 120mg, chất rắn màu vàng, hiệu suất: 30%. Phổ ESI-MS (M+1)⁺: 452,1. ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7,75~7,73 (m, 3H), 7,48 (br, 1H), 7,18~7,15 (m, 2H), 4,80~4,76 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,05 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,60 (br, 2H), 2,90 (br, 2H), 2,62-2,60 (m, 1H), 2,20-2,16 (m, 4H), 1,80 (br, 2H), 1,63-1,45 (m, 5H), 1,30-1,17 (m, 5H), 0,92 (s, 9H).

Ví dụ 26: Axit 1-((6-(cis-4-tert-Butylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylic



Quy trình tổng hợp giống như quy trình tổng hợp axit 1-((6-(4-isopropylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylic. Khối lượng: 80mg, chất rắn màu vàng, hiệu suất: 70%. Phổ ESI-MS (M+1)⁺: 424,3, ¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ: 7,91 (s, 1H), 7,87~7,83 (m, 2H), 7,48 (dd, *J* = 8,8 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,24 (dd, *J* = 8,8 Hz, 2,0 Hz, 1H), 4,77 (br, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,59~3,56 (m, 2H), 3,08-3,07 (m, 2H), 2,62-2,61 (m, 1H), 2,22-2,16 (m, 4H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,63-1,47 (m, 5H), 1,29-1,16 (m, 2H), 0,92 (s, 9H). HPLC: 100,00%.

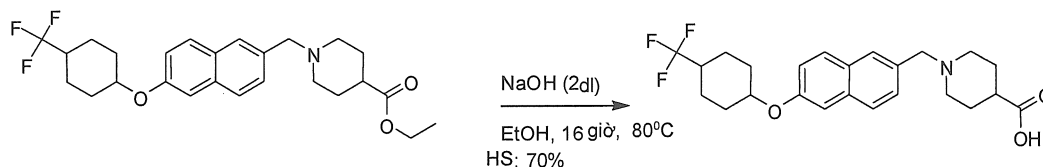
Ví dụ tham chiếu 27: Ethyl 1-((6-(4-(triflometyl)xyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylat



Quy trình điều chế ethyl 1-((6-(4-(triflometyl)xyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylat giống như quy trình điều chế ethyl 1-((6-(4-isopropylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylat. 80mg, chất rắn màu vàng, hiệu suất: 11%, Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 464,1. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃),

δ : 7,66 (m, 3H), 7,59 (d, $J = 7,6$ Hz 1H), 7,19-7,08 (m, 2H), 4,60-4,58 (m, 1H), 4,06 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,86-2,83 (m, 2H), 2,23-2,15 (m, 6H), 1,78-1,70 (m, 8H), 1,34-1,25 (m, 2H), 1,12 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

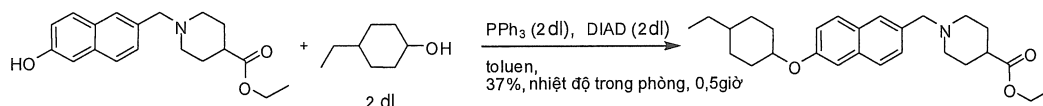
Ví dụ 28: Axit 1-((6-(4-(Triflometyl)xyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic



Quy trình điều chế axit 1-((6-(4-(triflometyl)xyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-(4-isopropylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic. 40mg, chất rắn màu vàng, hiệu suất: 70%. Phổ ESI-MS ($M+H$)⁺: 436,1, HPLC: 97,77%.

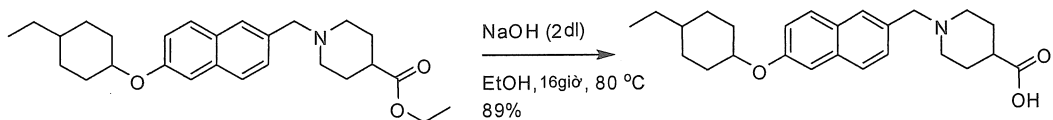
¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 7,93 (s, 1H), 7,88-7,81 (m, 2H), 7,53 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 4,81-4,80 (m, 0,45H), 4,50-4,46 (m, 0,55H), 4,42 (s, 2H), 3,46-3,45 (m, 2H), 3,15-3,14 (m, 2H), 2,65-2,64 (m, 1H), 2,32-2,03 (m, 6H), 1,77-1,27 (m, 7H).

Ví dụ tham chiếu 29: Etyl 1-((6-(4-etylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



Quy trình điều chế etyl 1-((6-(4-etylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat giống như quy trình điều chế etyl 1-((6-(4-isopropylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat. Chất rắn màu vàng nhạt, 75mg, hiệu suất: 37%, Phổ ESI-MS ($M+H$)⁺: 424,1. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 7,64-7,56 (m, 3H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,09-7,07 (m, 2H), 4,58-4,56 (m, 1H), 4,12 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,83-2,81 (m, 2H), 2,24-1,98 (m, 2H), 1,89-1,69 (m, 6H), 1,56-1,48 (m, 7H), 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,12-1,10 (m, 2H), 0,86 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

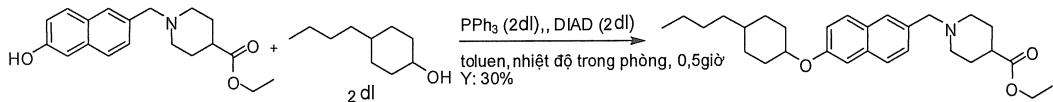
Ví dụ 30: Axit 1-((6-(4-Etylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic



Quy trình điều chế axit 1-((6-(4-ethylcyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-(4-isopropylcyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic. Dầu màu vàng, 70mg, hiệu suất: 89%.

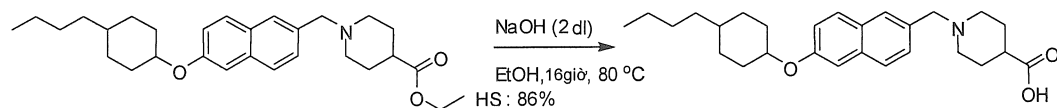
^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 7,89 (s, 1H), 7,84 (dd, $J = 8,4, 3,2$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz 1H), 4,75-4,74 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,41-3,32 (m, 2H), 3,03-2,98 (m, 2H), 2,44-2,42 (m, 1H), 2,09-2,06 (m, 4H), 1,91-1,88 (m, 2H), 1,66-1,59 (m, 4H), 1,43-1,41 (m, 2H), 1,34-1,29 (m, 3H), 0,95 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H), Phổ ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 396,1, HPLC: 100,00%.

Ví dụ tham chiếu 31: Ethyl 1-((6-(4-butylcyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylat



Quy trình điều chế ethyl 1-((6-(4-butylcyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylat giống như quy trình điều chế ethyl 1-((6-(4-isopropylcyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylat. 170mg, dầu màu vàng, hiệu suất: 30%. Phổ ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 452,1. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) (hỗn hợp của các đồng phân cis và trans) δ : 7,70-7,62 (m, 3H), 7,42 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,07-7,05 (m, 2H), 4,59-4,56 (m, 0,45H), 4,42-4,34 (m, 0,55H), 4,14 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,80-2,79 (m, 2H), 2,23-1,98 (m, 5H), 1,82-1,80 (m, 5H), 1,78-1,52 (m, 8H), 1,18 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,00 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,12-1,10 (m, 4H).

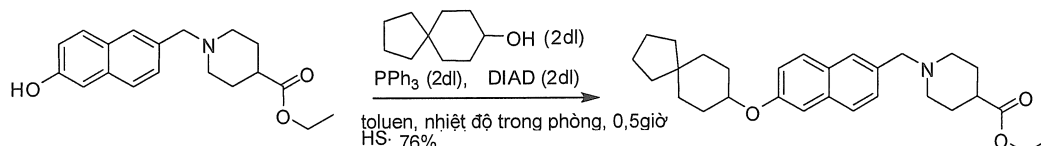
Ví dụ 32: Axit 1-((6-(4-Butylcyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic



Quy trình điều chế axit 1-((6-(4-butylcyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-(4-isopropylcyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic. 120mg, dầu màu vàng, hiệu suất: 86%. Phổ ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 424,1, HPLC: 100,00%. ^1H NMR

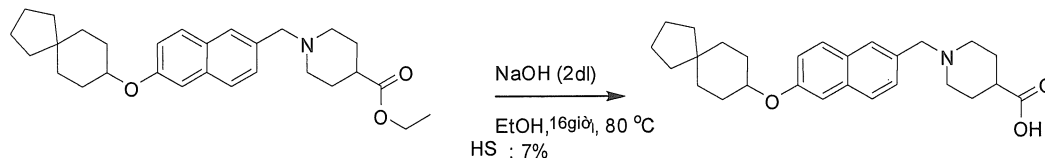
(400MHz, CD₃OD) (hỗn hợp của các chất đồng phân cis và trans) δ : 7,89 (s, 1H), 7,85-7,79 (m, 2H), 7,49 (dd, $J = 8,4, 1,2$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 4,81-4,80 (m, 0,45H), 4,42-4,34 (m, 0,55H), 4,33 (s, 2H), 3,42-3,39 (m, 2H), 3,02-3,01 (m, 2H), 2,48-2,47 (m, 1H), 2,20-1,90 (m, 4H), 1,89-1,80 (m, 3H), 1,66-1,58 (m, 4H), 1,34-1,16 (m, 8H), 0,92 (t, $J = 5,6$ Hz, 3H).

Ví dụ tham chiếu 33: Ethyl 1-((6-(spiro[4.5]decan-8-yloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



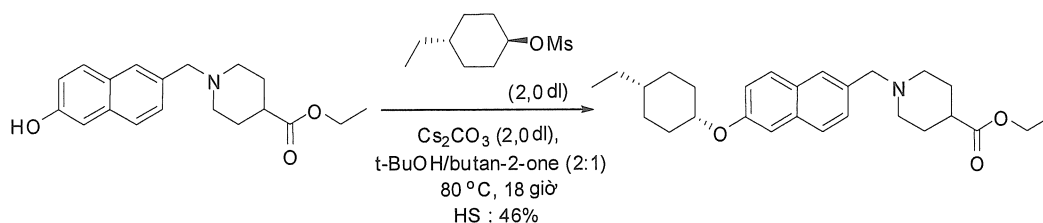
Quy trình điều chế ethyl 1-((6-(spiro[4.5]decan-8-yloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat giống như quy trình điều chế ethyl 1-((6-(4-isopropylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat. 1,01g, dầu không màu, hiệu suất: 76%, Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 450,1.

Ví dụ 34: Axit 1-((6-(Spiro[4.5]decan-8-yloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic



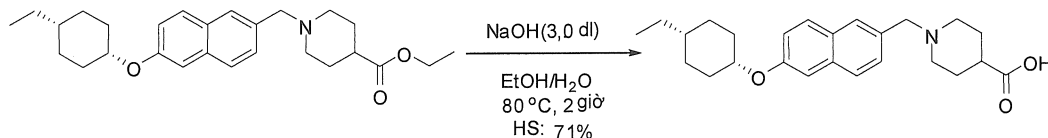
Quy trình điều chế axit 1-((6-(spiro[4.5]decan-8-yloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-(4-isopropylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic. 62mg, chất rắn màu vàng, hiệu suất: 7%, phổ ESI-MS (M+H)⁺: 422,0, HPLC: 95%. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 1,37 - 2,08 (m, 18 H), 2,25 (d, $J=15,94$ Hz, 2 H), 2,55 - 2,72 (m, 1 H), 3,09 (td, $J=12,74, 1,76$ Hz, 2 H), 3,55 - 3,67 (m, 2 H), 4,44 (s, 2 H), 4,54 (dquin, $J=8,09, 3,86, 3,86, 3,86, 3,86$ Hz, 1 H), 7,23 (dd, $J=8,91, 2,38$ Hz, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,50 (dd, $J=8,47, 1,76$ Hz, 1 H), 7,84 (d, $J=9,04$ Hz, 1 H), 7,88 (d, $J=8,47$ Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H).

Ví dụ tham chiếu 35: Ethyl 1-((6-(cis-4-etylxclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



Cho xesi cacbonat (5,0g, 16mmol, 2,0đương lượng) vào dung dịch chứa etyl 1-((6-hydroxynaphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylat (2,43g, 8mmol, 1,0 đương lượng) trong đồng dung môi t-butanol/2-butanon (40ml/20ml). Khuấy hỗn hợp ở 80°C trong 10 phút và sau đó cho trans-4-etylxcyclohexyl metansulfonat (3,2g, 16mmol, 2,0đương lượng) vào. Khuấy hỗn dịch ở 80°C trong môi trường khí N₂ trong 15 giờ. Sau đó cô đặc hỗn hợp phản ứng và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (EtOAc/PE = 1:5) để thu được etyl 1-((6-(cis-4-etylxcyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylat là chất rắn màu vàng nhẹ (1,6g, hiệu suất: 46%). Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 424,3. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 7,63-7,56 (m, 3H), 7,30 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,68-4,66 (m, 1 H), 4,01 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,85-2,80 (m, 2H), 2,25-2,22 (m, 1H), 2,11-2,08 (m, 2H), 1,96-1,92 (m, 2H), 1,81-1,77 (m, 2H), 1,65-1,45 (m, 6H), 1,33-1,30 (m, 2H), 1,22-1,12 (m, 3H), 1,13 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,82 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

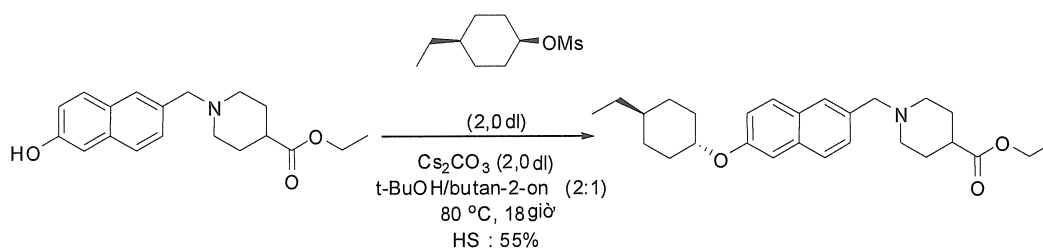
Ví dụ 36: Axit 1-((6-(cis-4-Etylxcyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylic



Hồi lưu hỗn hợp chứa etyl 1-((6-(cis-4-etylxcyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylat (1,6g, 0,004mol, 1,0 đương lượng) và NaOH (0,48g, 0,012mol, 3,0 đương lượng) trong etanol (10ml) và nước (2ml) trong 2 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi trong chân không, hòa tan phần cặn trong nước (20ml) và axit hóa bằng HCl 1N đến độ pH = 7. Chiết hỗn hợp bằng diclometan (50mlx3) và rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (30ml), làm khô bằng natri sulfat, cô và tái kết tinh trong etyl axetat để thu được axit 1-((6-(cis-4-etylxcyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylic (1,1g, hiệu suất: 71%) là chất rắn màu trắng. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 396,3. HPLC: 100%. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,77 (d, *J* = 9,2

Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H) 7,63 (s, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,4, 1,2$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 4,71-4,69 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,78-2,74 (m, 2H), 2,16-2,15 (m, 1H), 2,01-1,93 (m, 4H), 1,77-1,75 (m, 2H), 1,63-1,50 (m, 6H), 1,34-1,24 (m, 5H), 0,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

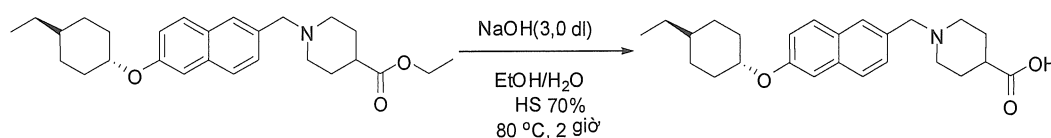
Ví dụ tham chiếu 37: Etyl 1-((6-(trans-4-etylxcyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



Quy trình tổng hợp etyl 1-((6-(trans-4-etylxcyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat tương tự như quy trình tổng hợp etyl 1-((6-(cis-4-etylxcyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat.

Etyl 1-((6-(trans-4-etylxcyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat thu được là chất rắn màu vàng nhẹ với hiệu suất: 55%. Phổ ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 424,3. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 7,71 (dd, $J = 8,8, 3,2$ Hz, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 4,42-4,20 (m, 1H), 4,11 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,90-2,87 (m, 2H), 2,38-2,35 (m, 1H), 2,24-2,02 (m, 4H), 1,88-1,85 (m, 4H), 1,76-1,72 (m, 2H), 1,34-1,29 (m, 4H), 1,27-1,11 (m, 6H), 0,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ví dụ 38: Axit 1-((6-(trans-4-Etylxcyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic

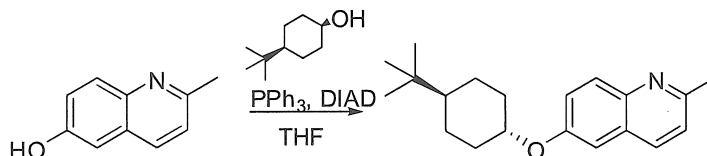


Quy trình tổng hợp axit 1-((6-(trans-4-etylxcyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic tương tự như quy trình tổng hợp axit 1-((6-(cis-4-etylxcyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic.

Axit 1-((6-(trans-4-etylxcyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic thu được là chất rắn màu trắng với hiệu suất: 70%. Phổ ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 396,3. HPLC: 100%. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,78 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,75

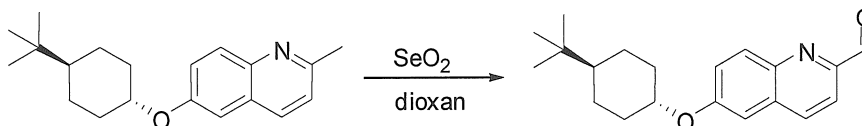
(d, $J = 8,4$ Hz, 1H) 7,68 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 4,42-4,40 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,78-2,75 (m, 2H), 2,21-2,15 (m, 3H), 2,03-2,02 (m, 2H), 1,84-1,82 (m, 4H), 1,58-1,56 (m, 2H), 1,40-1,37 (m, 2H), 1,29-1,25 (m, 3H), 1,17-1,10 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ví dụ tham chiếu 39: 6-(trans-4-*tert*-Butylxyclohexyloxy)-2-metylquinolin



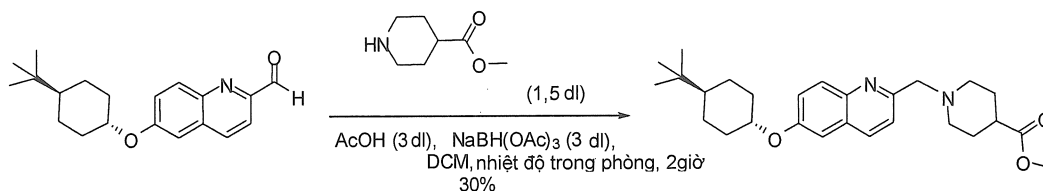
Làm nguội dung dịch chứa 2-Metyl-quinolin-6-ol (4,13g, 0,0259mol), *cis* 4-*tert*-Butyl-xyclohexanol (4,86g, 0,0311mol) và triphenylphosphin (9,53g, 0,0363mol) trong tetrahydrofuran (100ml, 1mol) trong bể nước đá, thêm diisopropyl azodicacboxylat (7,61ml, 0,0363mol) trong tetrahydrofuran (10ml, 0,1mol) vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 72 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi dưới áp suất thấp và hấp thụ phần cặn trong metylen clorua, hấp phụ trên silicagel và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (0-30% etyl axetat trong hexan) để thu được hợp chất trên tiêu đề với hiệu suất 56%. Phổ ESI-MS ($M+H^+$): 298,3.

Ví dụ tham chiếu 40: 6-(trans-4-*tert*-Butylxyclohexyloxy)quinolin-2-carbaldehyt



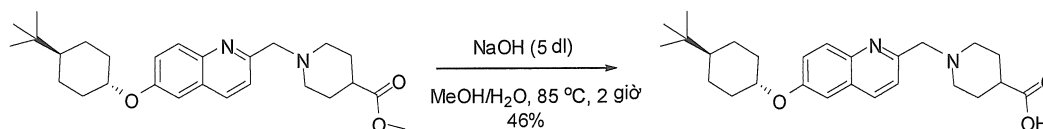
Cho Di-*tert*-butyl peroxit (1,93ml, 10,5mmol) vào hỗn dịch chứa selen dioxit (2,68g, 24,1mmol) trong 1,4-dioxan (24,00ml, 307,5mmol). Khuấy hỗn hợp trong 30 phút, sau đó thêm 6-(trans-4-*tert*-Butyl-xyclohexyloxy)-2-metyl-quinolin (3,12g, 10,5mmol) vào dung dịch chứa 1,4-Dioxan và đun nóng hỗn hợp qua đêm ở 50°C. Sau đó làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng trong clorofom và lọc qua đệm xelit. Rửa dịch lọc bằng nước. Tách các lớp và làm khô các pha hữu cơ đã được gộp lại bằng $MgSO_4$, lọc, cô đặc dưới áp suất thấp, hấp phụ trên silicagel và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (EtOAc 0-30% trong hexan) để thu được hợp chất trên tiêu đề là chất rắn vàng nhạt với hiệu suất 20%. Phổ ESI-MS ($M+H^+$): 312,27.

Ví dụ tham chiếu 41: Metyl 1-((6-(trans-4-*tert*-butylxyclohexyloxy)quinolin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



Khuấy dung dịch chứa 6-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)quinolin-2-carbaldehyt (490mg, 1,58mmol), AcOH (283mg, 4,7mmol, 3,0 đương lượng) và este của axit methyl isonipecotic (389mg, 2,36mmol, 1,5 đương lượng) trong DCM (5ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau đó thêm NaBH(OAc)₃ (100mg, 4,7mmol, 3,0 đương lượng) vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Làm lạnh đột ngột hỗn hợp phản ứng bằng nước (5ml). Sau đó chiết hỗn hợp bằng DCM (3x10ml). Rửa lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (10ml), làm khô bằng Na₂SO₄ và cô đặc để thu được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột silicagel (DCM: MeOH = 40:1) để thu được methyl 1-((6-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylat (480mg, hiệu suất: 30%) là dầu màu vàng. Phổ ESI-MS (M+1)⁺: 439,2, ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7,98 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,30~4,20 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,91~2,88 (m, 2H), 2,33~2,14 (m, 5H), 1,91~1,79 (m, 5H), 1,47~1,43 (m, 2H), 1,98~1,10 (m, 4H), 0,89 (s, 9H).

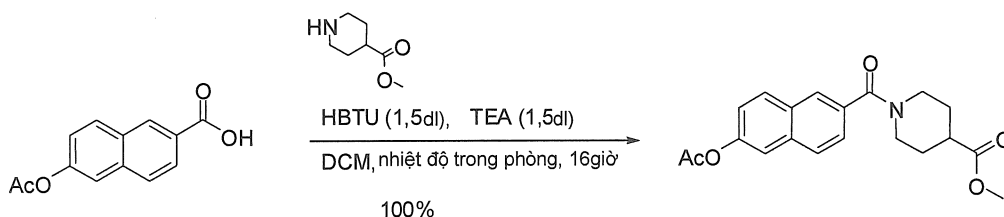
Ví dụ 42: Axit 1-((6-(trans-4-tert-Butylxyclohexyloxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylic



Cho NaOH (68mg, 1,7mmol, 5,0 đương lượng) và H₂O (0,5ml) vào dung dịch chứa methyl 1-((6-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylat (150mg, 0,34mmol) trong MeOH (5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 85°C trong 2 giờ. Sau đó làm nguội phản ứng xuống 0°C, điều chỉnh độ pH của dung dịch đến 6 bằng HCl 3N. Lọc hỗn hợp, và sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng là axit 1-((6-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylic (90mg, hiệu suất: 46%). Phổ ESI-MS (M+1)⁺: 425,3, HPLC: 100%. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,32 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 4,53 (br, 1H), 4,44~4,40 (m, 1H), 3,33 (br, 3H), 3,14 (br, 2H), 2,49 (br, 1H),

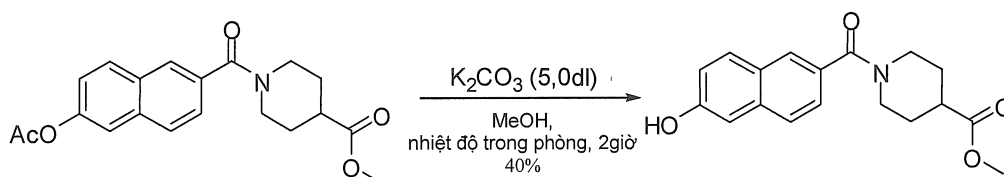
2,22~2,20 (m, 2H), 2,04~1,80 (m, 6H), 1,37~1,32 (m, 2H), 1,25~1,20 (m, 2H), 1,10~1,08 (m, 1H), 0,87 (s, 9H).

Ví dụ tham chiếu 45: Metyl 1-(6-axetoxi-2-naphtoyl)piperidin-4-cacboxylat



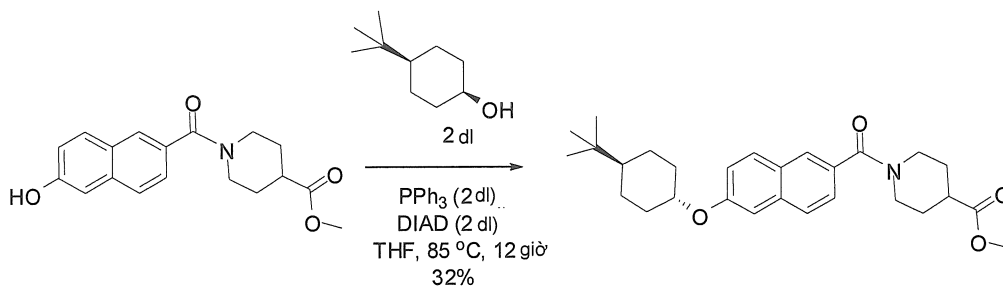
Khuấy hỗn hợp chứa axit 6-axetoxi-2-naphtoiic (1g, 4,34mmol, 1,0 đương lượng), metyl piperidin-4-cacboxylat (684mg, 4,78mmol, 1,1 đương lượng), HBTU (2,47g, 6,51mmol, 1,5 đương lượng) và TEA (658mg, 6,51mmol, 1,5 đương lượng) trong DCM (20ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat (200ml). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước (100mlx2) và nước muối (100ml), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô đặc để thu được metyl 1-(6-axetoxi-2-naphtoyl)piperidin-4-cacboxylat là dầu màu vàng (2g, hiệu suất: 100%). Phổ ESI-MS: 356,0 (M+H)⁺. ¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8,05 (d, 1H), 8,01-7,96 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,40-7,37 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,18-2,95 (m, 2H), 2,71-2,65 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,97-1,76 (m, 2H), 1,61-1,50 (m, 2H).

Ví dụ tham chiếu 46: Metyl 1-(6-hydroxy-2-naphtoyl)piperidin-4-cacboxylat



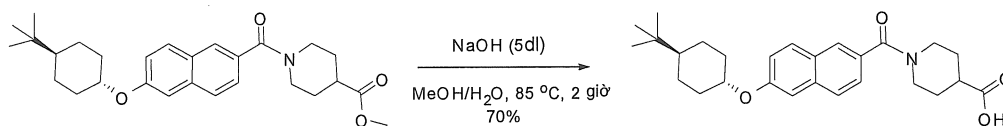
Khuấy hỗn hợp chứa metyl 1-(6-axetoxi-2-naphtoyl)piperidin-4-cacboxylat (1g, 2,814mmol, 1,0 đương lượng), K_2CO_3 (1,94g, 14,07mmol, 5,0 đương lượng) trong MeOH (20ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng. Cô đặc dịch lọc và tinh chế phân cận bằng sắc ký HPLC điều chế (MeOH: TFA 0,05%/H₂O= 0-95%) để tạo ra metyl 1-(6-hydroxy-2-naphtoyl)piperidin-4-cacboxylat là chất rắn màu trắng (350mg, hiệu suất: 40%). Phổ ESI-MS: 314,0 (M+H)⁺. ¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9,94 (s, 1H), 7,86-7,84 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,16-7,12 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,16-2,97 (m, 2H), 2,69-2,63 (m, 3H), 1,96-1,79 (m, 2H), 1,61-1,51 (m, 2H).

Ví dụ tham chiếu 47: Metyl 1-(6-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)-2-naphtoyl)piperidin-4-cacboxylat



Cho DIAD (642g, 3,18mmol, 2 đương lượng) vào hỗn hợp khuấy chứa metyl 1-(6-hydroxy-2-naphtoyl)piperidin-4-cacboxylat (500mg, 1,59mmol), cis-4-(t-butyl)xyclohexanol (487mg, 3,18mmol, 2 đương lượng) và PPh₃ (833mg, 3,18mmol, 2 đương lượng) trong THF (5ml) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí N₂, sau đó khuấy hỗn hợp ở 80°C trong 12giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat (20ml) và rửa bằng nước (5mlx3). Loại bỏ dung môi hữu cơ trong chân không và tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel (ete dầu mỏ: etyl axetat = 1:1) để thu được metyl 1-(6-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)-2-naphtoyl)piperidin-4-cacboxylat (230mg, hiệu suất: 32%) là chất rắn màu vàng. Phổ ESI-MS (M+1)⁺: 453,2, ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7,76-7,70 (m, 3H), 7,43 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,32-4,26 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,08-3,06 (m, 2H), 2,60-2,58 (m, 1H), 2,28-2,26 (m, 2H), 1,91-1,88 (m, 4H), 1,67-1,65 (m, 4H), 1,29-1,26 (m, 2H), 1,12-1,11 (m, 3H), 0,88 (s, 9H).

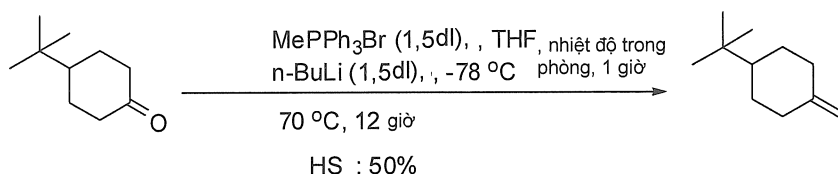
Ví dụ 48: Axit 1-(6-(trans-4-tert-Butylxyclohexyloxy)-2-naphtoyl)piperidin-4-cacboxylic



Cho NaOH (68mg, 1,7mmol, 5,0 đương lượng) và H₂O (0,5ml) vào dung dịch chứa metyl 1-(6-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)-2-naphtoyl)piperidin-4-cacboxylat (150mg, 0,33mmol) trong MeOH (5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 85°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội phản ứng xuống 0°C, điều chỉnh độ pH của dung dịch thành 6 bằng HCl 3N. Lọc hỗn hợp và sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng là axit 1-(6-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)-2-naphtoyl)piperidin-4-cacboxylic (90mg, hiệu suất: 70%). Phổ ESI-MS (M+1)⁺: 438,3. ¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ: 7,83~7,81 (m, 3H), 7,41 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 4,44~4,37 (m, 1H), 3,30 (br, 2H), 2,65~2,60

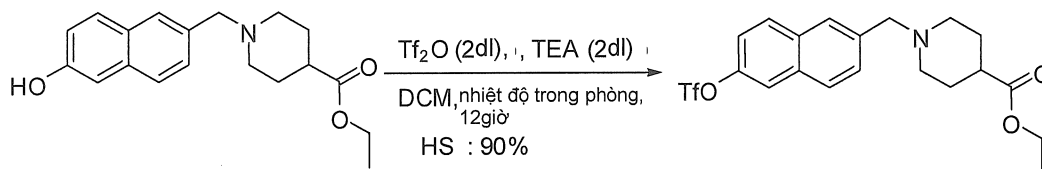
(m, 1H), 2,29~2,27 (m, 2H), 1,93~1,90 (m, 4H), 1,44~1,41 (m, 3H), 1,32~1,31 (m, 2H), 1,28~1,25 (m, 3H), 1,15~1,12 (m, 1H), 0,92 (s, 9H). HPLC: 98,45%

Ví dụ tham chiếu 49: 1-tert-Butyl-4-metylenxyclohexan



Cho n-BuLi (2,5M) (6ml, 15mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch chứa metyltriphenylphosphoni bromua (5,36g, 15mmol, 1,5 đương lượng) trong THF khan (40ml) ở -78°C . Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm dung dịch chứa 4-tert-butylxyclohexanon (1,54g, 10mmol) trong THF (10ml) vào hỗn hợp phản ứng ở -78°C . Khuấy hỗn hợp ở 70°C trong 12 giờ. Loại bỏ dung môi và tạo huyền phù phần cặn trong hexan. Lọc hỗn hợp, và cô đặc dịch lọc để thu được 1-tert-butyl-4-metylenxyclohexan là dầu màu vàng (0,80g, hiệu suất: 50%). $^1\text{HNMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 4,58 (s, 2H), 2,34-2,31 (m, 2H), 2,01-1,95 (m, 2H), 1,88-1,84 (m, 2H), 1,14-1,06 (m, 3H), 0,86 (s, 9H).

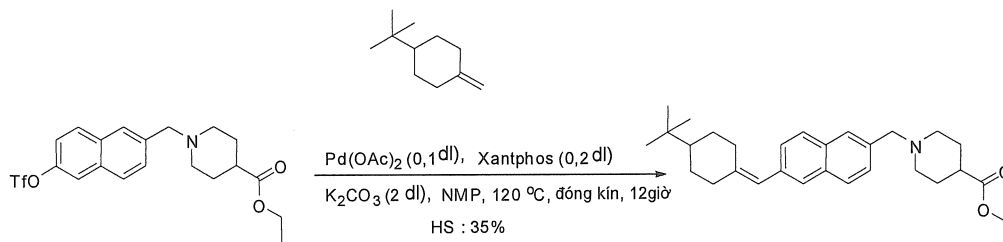
Ví dụ tham chiếu 50: Etyl 1-((6-(triflometylsulfonyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



Cho từng giọt Tf_2O (1,8g, 6,38mmol, 2 đương lượng) vào dung dịch ethyl 1-((6-hydroxynaphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat (1g, 3,19mmol) và TEA (0,64g, 6,38mmol, 2 đương lượng) trong DCM (20ml) ở 0°C . Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Làm lạnh đột ngột hỗn hợp phản ứng với nước ở 0°C , rửa bằng NaHCO_3 (10ml) bão hòa và nước muối (5mlx3). Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô đặc để tạo ra ethyl 1-((6-(triflometylsulfonyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat là chất rắn màu nâu (350mg, hiệu suất: 90%). Phổ ESI-MS: 446,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. $^1\text{HNMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7,88 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,84-7,82 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,13 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,66 (s,

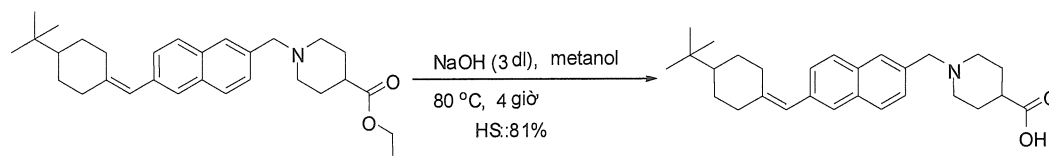
2H), 2,89-2,86 (m, 2H), 2,32-2,28 (m, 1H), 2,11-2,07 (m, 2H), 1,88-1,78 (m, 4H), 1,26 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Ví dụ tham chiếu 51: Ethyl 1-((6-((4-tert-butylxyclohexyliden)metyl)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



Cho ethyl 1-((6-(trifluoromethylsulfonyl)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat (500mg, 1,12mmol), 1-tert-butyl-4-metylenxyclohexan (340mg, 2,24mmol, 2 đương lượng), K_2CO_3 (309mg, 2,24mmol, 2 đương lượng), Xantphos (130mg, 0,22mmol, 0,2 đương lượng), $Pd(OAc)_2$ (25mg, 0,11mmol, 0,1 đương lượng) và NMP (2ml) vào ống đóng kín. Xối rửa hỗn hợp bằng N_2 trong 5 phút. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở $120^\circ C$ trong 12 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng ethyl axetat (20ml) và rửa bằng nước (5mlx3). Loại bỏ dung môi hữu cơ trong chân không và tinh chế phân cận bằng sắc ký silicagel (ete dầu mỏ: ethyl axetat = 2:1) để thu được ethyl 1-((6-((4-tert-butylxyclohexyliden)metyl)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat (180mg, hiệu suất: 35%) là chất rắn màu vàng. Phổ ESI-MS ($M+1$)⁺: 448,3. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 7,76-7,73 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,13 (q, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,92-2,89 (m, 2H), 2,30-2,25 (m, 2H), 2,08-2,05 (m, 2H), 1,94-1,77 (m, 8H), 1,60 (br, 2H), 1,26-1,23 (m, 5H), 0,87 (s, 9H).

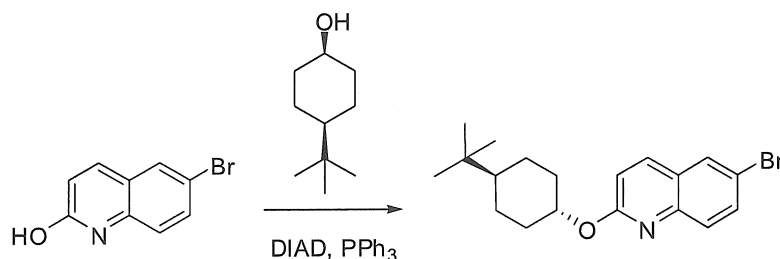
Ví dụ 52: Axit 1-((6-((4-tert-Butylxyclohexyliden)metyl)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic



Cho NaOH (22mg, 0,55mmol, 5,0 đương lượng) và H_2O (0,5ml) vào dung dịch chứa ethyl 1-((6-((4-tert-butylxyclohexyliden)metyl)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat (50mg, 0,11mmol) trong MeOH (3ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở $80^\circ C$ trong 4 giờ. Điều chỉnh độ pH của dung dịch thành 6 bằng HCl 3N. Lọc hỗn hợp và

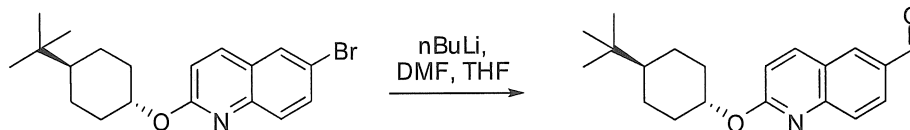
sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng axit 1-((6-((4-*tert*-butylxyclohexyliden)methyl)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic (35mg, hiệu suất: 81%). Phổ ESI-MS ($M+1$)⁺: 420,1. ¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ : 7,86 (s, 1H), 7,83~7,80 (m, 1H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,60 (br, 1H), 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,35~7,32 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,33 (br, 2H), 2,97-2,94 (m, 3H), 2,42-2,38 (m, 2H), 2,20-2,03 (m, 1H), 2,03-2,00 (m, 2H), 1,89-1,80 (m, 5H), 1,22-1,12 (m, 3H), 0,80 (s, 9H). HPLC: 100%.

Ví dụ tham chiếu 53: 6-Brom-2-(4-*tert*-butyl-xyclohexyloxy)-quinolin



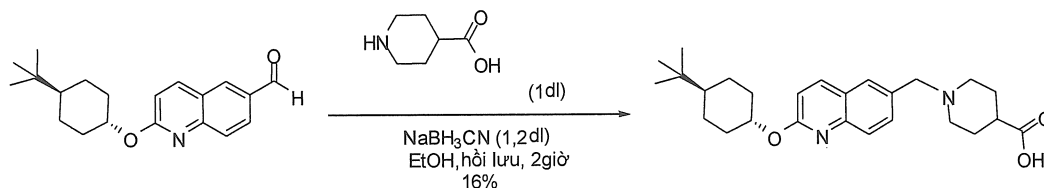
Tổng hợp theo cách tổng hợp đối với 2-Brom-6-(trans-4-*tert*-butylxyclohexyloxy)naphtalen sử dụng 6-Brom-quinolin-2-ol là nguyên liệu ban đầu. Phổ ESI-MS($M+H$)⁺: 362,1/364,10).

Ví dụ tham chiếu 54: 2-(trans-4-*tert*-Butyl-xyclohexyloxy)-quinolin-6-carbaldehyt



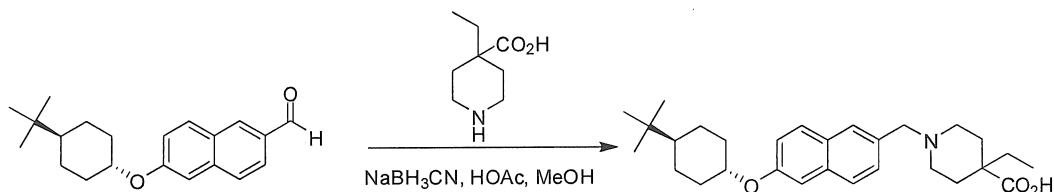
Cho n-Butyllithi 1,6M trong hexan (5,6ml, 9,0mmol) vào 6-Brom-2-(trans-4-*tert*-butyl-xyclohexyloxy)-quinolin (1,0933g, 3,0176mmol) trong tetrahydrofuran (24ml) ở -78°C và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút. Thêm N,N-Dimetylformamit (1,2ml) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút. Thêm HCl 1M vào hỗn hợp này và làm ấm phản ứng lên nhiệt độ trong phòng. Thêm dung dịch natri bicacbonat bão hòa vào và chiết hỗn hợp bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa, làm khô bằng natri sulfat, lọc và làm bay hơi. Tinh chế phân cặn bằng sắc ký silicagel sử dụng hexan/etyl axetat (0-50%) là dung môi rửa giải để thu được sản phẩm có 603mg hiệu suất (64%). Phổ ESI-MS($M+H$)⁺: 312,20.

Ví dụ 55: Axit 1-((2-(trans-4-tert-Butylxyclohexyloxy)quinolin-6-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic



Đun nóng hồi lưu dung dịch chứa axit 2-(4-tert-butyl-xyclohexyloxy)-quinolin-6-carbaldehyt (350mg, 1,1mmol) và piperidin-4-cacboxylic (145mg, 1,12mmol) trong ethanol (8ml, 100mmol) trong 2 giờ. Làm nguội dung dịch màu vàng đến nhiệt độ trong phòng và thêm vào natri xyanoborohydrit (84,8mg, 1,35mmol) và đun hồi lưu trong 1 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, thêm axit xitric vào và cô đặc. Tạo huyền phù chất rắn trong nước và lọc, và rửa sạch chất rắn đã được gom lại bằng nước. Tinh chế HPLC cho chất rắn này thu được sản phẩm. 77mg, hiệu suất: 16%. Phổ ESI-MS ($\text{M}+1$)⁺: 425,00. ¹HNMR (400MHz, d-MeOD) δ : 0,93 (s, 9 H), 1,02 - 1,57 (m, 10 H), 1,70 - 2,01 (m, 2 H), 2,30 (br. s., 2 H), 3,03 - 3,16 (m, 2 H), 3,53 - 3,68 (m, 2 H), 4,46 (s, 2 H), 5,10 - 5,27 (m, 1 H), 6,97 (d, $J=8,85$ Hz, 1 H), 7,71 (dd, $J=8,63$, 2,04 Hz, 1 H), 7,89 (d, $J=8,60$ Hz, 1 H), 7,93 (d, $J=2,01$ Hz, 1 H), 8,15 (d, $J=8,97$ Hz, 1 H).

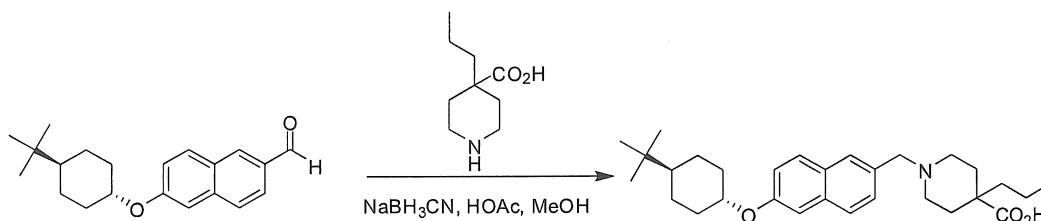
Ví dụ 56: Axit 1-[6-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-4-etyl-piperidin-4-cacboxylic



Kết hợp axit 4-etyl-piperidin-4-cacboxylic (0,184g, 1,17mmol) với 6-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-carbaldehyt (0,3g, 0,9mmol), axit axetic (0,19ml, 3,4mmol) trong Metanol (1,9ml, 48mmol) và khuấy trong 30 phút. Sau đó làm nguội phản ứng xuống 0°C trên bồn nước đá và thêm vào natri xyanoborohydrit (90,9mg, 1,4mmol). Sau đó làm ấm phản ứng đến nhiệt độ trong phòng trong khi khuấy qua đêm. Sau đó cô đặc hỗn hợp phản ứng còn khoảng 4-5ml sau đó tinh chế trực tiếp bằng sắc ký pha đảo (5-95% CH_3CN /Nước (TFA 0,1%), C18, 150mm). Tiếp đó làm đông khô đến khô sản phẩm để thu được 7mg axit 1-[6-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-4-etyl-piperidin-4-cacboxylic là chất rắn màu trắng (2%). Phổ

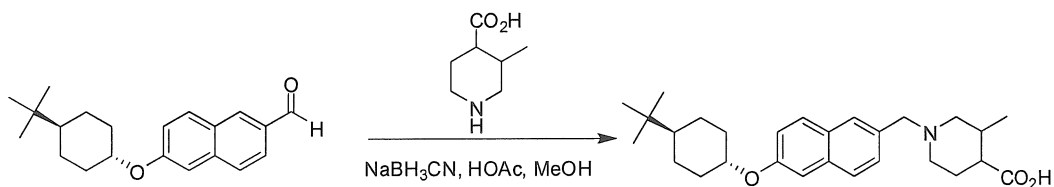
ESI-MS: 452 (M+1)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ (ppm) 7,75 - 8,00 (m, 3H), 7,47 - 7,61 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,07 - 7,28 (m, 1H), 4,44 (m, 3H), 3,29 - 3,54 (m, 2H), 2,74 - 3,03 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,64 - 1,98 (m, 3H), 1,02 - 1,65 (m, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,76 - 0,83 (m, 3H)

Ví dụ 57: Axit 1-[6-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-4-propyl-piperidin-4-cacboxylic



Điều chế hợp chất theo cách thức tương tự như cách điều chế axit 1-[6-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-4-etyl-piperidin-4-cacboxylic bằng cách sử dụng axit 4-Propyl-piperidin-4-cacboxylic (0,185g, 1,08mmol), 6-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-carbaldehyt (0,3g, 0,9mmol) và axit axetic (0,18ml, 3,1mmol) trong Metanol (1,8ml, 44mmol) và Natri xyanoborohydrit (84,101mg, 1,3383mmol) để thu được 16mg axit 1-[6-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-4-propyl-piperidin-4-cacboxylic (4%). Phổ ESI-LCMS 466 (M+H). ¹H NMR (METANOL-d₄, 400MHz): δ (ppm) 7,54 - 7,88 (m, 3H), 7,31 - 7,43 (m, 1H), 7,14 - 7,25 (m, 1H), 6,98 - 7,12 (m, 1H), 4,12 - 4,40 (m, 2H), 3,33 - 3,50 (m, 2H), 2,82 - 3,08 (m, 2H), 2,05 - 2,42 (m, 3H), 1,74 - 1,95 (m, 2H), 0,94 - 1,64 (m, 12H), 0,82 (s, 13H).

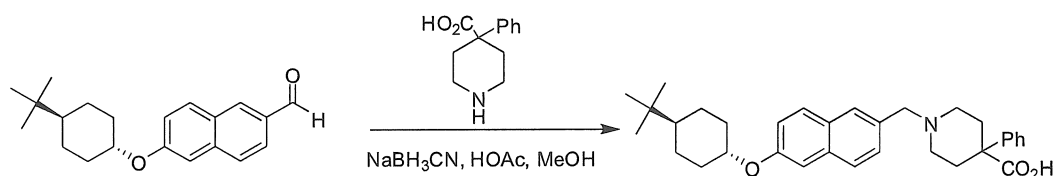
Ví dụ 58: Axit 1-[6-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-3-metyl-piperidin-4-cacboxylic



Điều chế hợp chất theo cách thức tương tự như cách đã mô tả cho axit 1-[6-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-4-etyl-piperidin-4-cacboxylic bằng cách sử dụng axit 3-Metyl-piperidin-4-cacboxylic (0,154g, 1,08mmol), 6-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-carbaldehyt (0,3g, 0,9mmol) và axit axetic (0,18ml, 3,1mmol) trong Metanol (1,8ml, 44mmol) và natri xyanoborohydrit (84,101mg, 1,3383mmol) để thu được 6mg axit 1-[6-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-

ylmetyl]-3-metyl-piperidin-4-cacboxylic (2%). Phổ ESI-LCMS 438 (M+H). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ (ppm) 7,73 - 8,05 (m, 3H), 7,50 - 7,67 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,12 - 7,30 (m, 1H), 4,45 (br. s., 3H), 2,99 - 3,49 (m, 3H), 2,59 - 2,74 (m, 1H), 1,70 - 2,28 (m, 7H), 1,03 - 1,48 (m, 6H), 0,96 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 0,89 (s, 9H)

Ví dụ 59: Axit 1-[6-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-4-phenyl-piperidin-4-cacboxylic



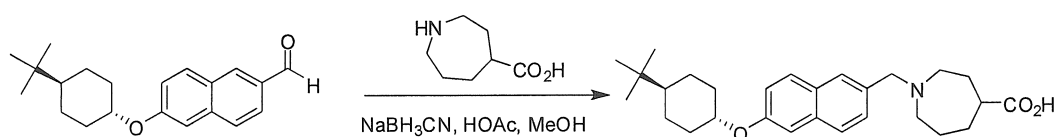
Điều chế hợp chất theo cách tương tự như cách đã mô tả cho axit 1-[6-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-4-etyl-piperidin-4-cacboxylic bằng cách sử dụng axit 4-Phenyl-piperidin-4-cacboxylic (0,198g, 0,967mmol), 6-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-carbaldehyt (0,250g, 0,805mmol), axit axetic (0,16ml, 2,8mmol), Metanol (1,6ml, 4,0E1mmol) và natri xyanoborohydrit (75,314mg, 1,1985mmol) để thu được 21mg hợp chất trên tiêu đề là chất rắn màu trắng (5%). Phổ ESI-LCMS (500 M+H). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): Độ dịch chuyển (ppm) 7,80 - 7,98 (m, 3H), 7,16 - 7,63 (m, 8 H), 4,51 (br. s., 3H), 3,45 - 3,64 (m, 2H), 2,96 - 3,18 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,13 - 2,31 (m, 2H), 1,74 - 2,09 (m, 4H), 1,00 - 1,53 (m, 5H), 0,89 (s, 9H)

Ví dụ 60: Axit 1-[6-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-perhydro-azepin-4-cacboxylic

Bước 1: Axit perhydro-azepin-4-cacboxylic hydroclorua

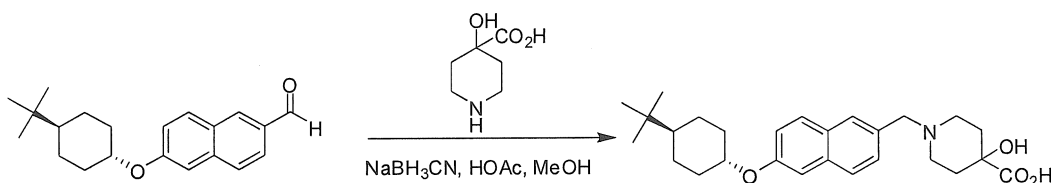
Hòa tan 1-tert-butyl este của axit perhydro-azepin-1,4-dicacboxylic (1g, 4mmol) trong hydro clorua 4M trong 1,4-Dioxan(10ml, 40mmol) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cô đến khô hỗn hợp phản ứng thô và sử dụng hỗn hợp này mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Axit 1-[6-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-perhydro-azepin-4-cacboxylic



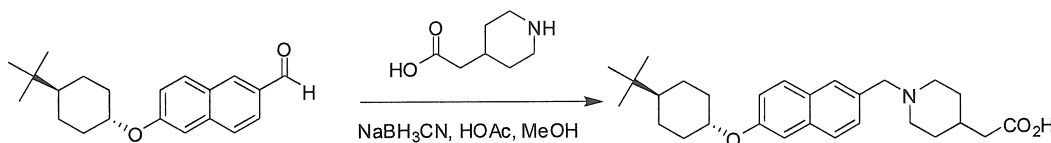
Điều chế hợp chất theo cách thức tương tự như cách đã mô tả cho axit 1-[6-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-4-etyl-piperidin-4-cacboxylic bằng cách sử dụng axit perhydro-azepin-4-cacboxylic (0,138g, 0,967mmol) HCl, 250mg nhựa cacbonat hỗ trợ dạng rắn (1,34mmol/g), Metanol (1,6ml, 4,0E1mmol), 6-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-carbaldehyt (0,250g, 0,805mmol) và axit axetic (0,16ml, 2,8mmol) để thu được 86mg hợp chất trên tiêu đề là chất rắn màu trắng (24%). Phổ ESI-LCMS 438 (M+H). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ (ppm) 7,96 (s, 1H), 7,81 - 7,91 (m, 2H), 7,51 - 7,65 (m, 1H), 7,43 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,14 - 7,26 (m, 1H), 4,45 (br. s., 3H), 3,00 - 3,57 (m, 4H), 2,63 - 2,75 (m, 1H), 1,58 - 2,33 (m, 10H), 1,00 - 1,51 (m, 6H), 0,89 (s, 9H)

Ví dụ 61: Axit 1-[6-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-4-hydroxy-piperidin-4-cacboxylic



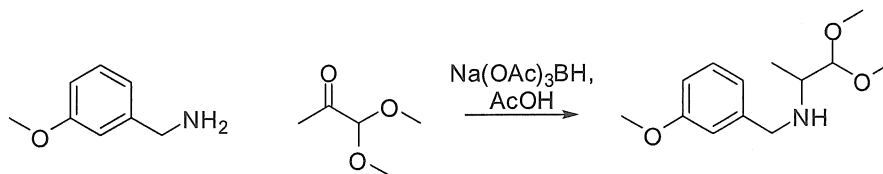
Điều chế hợp chất theo cách thức tương tự như cách đã mô tả cho axit 1-[6-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-4-etyl-piperidin-4-cacboxylic sử dụng axit 4-Hydroxy-piperidin-4-cacboxylic (0,0561g, 0,387mmol), 6-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-carbaldehyt (0,100g, 0,322mmol), axit axetic (0,064ml, 1,1mmol) và Natri xyanoborohydrit (30,126mg, 0,47939mmol) để thu được 51mg axit 1-[6-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-4-hydroxy-piperidin-4-cacboxylic (36%). Phổ ESI-LCMS 440 (M+H). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ (ppm) 9,37 - 9,69 (m, 1H), 7,75 - 8,07 (m, 4H), 7,50 - 7,64 (m, 1H), 7,43 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,13 - 7,27 (m, 1H), 4,47 (d, $J=3,8$ Hz, 3H), 3,05 - 3,47 (m, 4H), 1,97 - 2,29 (m, 4H), 1,83 (d, $J=13,3$ Hz, 4H), 1,02 - 1,45 (m, 5H), 0,89 (s, 9H)

Ví dụ 62: Axit {1-[6-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-piperidin-4-yl}-axetic



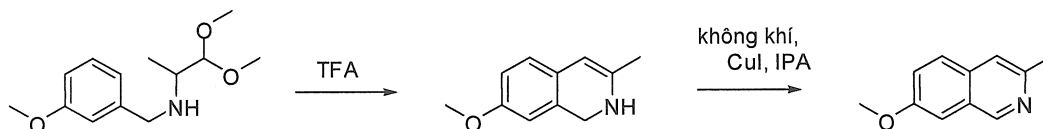
Điều chế hợp chất theo cách thức tương tự như cách đã mô tả cho axit 1-[6-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-4-etyl-piperidin-4-cacboxylic bằng cách sử dụng axit piperidin-4-yl-axetic (0,0554g, 0,387mmol), 6-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-carbaldehyt (0,100g, 0,322mmol) và Natri triaxetoxiborohydrit (0,212g, 0,9mol) để thu được 85mg axit {1-[6-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-piperidin-4-yl}-axetic (60%). Phổ ESI-LCMS (438 M+H). ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): Độ dịch chuyển (ppm) 7,71 - 8,01 (m, 3H), 7,43 (d, J=2,0 Hz, 2H), 7,10 - 7,30 (m, 1H), 4,38 (d, J=4,8 Hz, 3H), 3,28 - 3,55 (m, 2H), 2,82 - 3,14 (m, 2H), 2,20 (d, J=6,3 Hz, 4H), 1,85 (br. s., 5H), 1,38 (br. s., 7H), 0,89 (s, 9H)

Ví dụ tham chiếu 69: 1,1-Dimetoxy-N-(3-metoxymetyl)propan-2-amin



Hòa tan (3-Metoxymetyl) metanamin (100g, 730mmol, 1 đương lượng) và 1,1-dimethoxypropan-2-on (172,2g, 1,46mol, 2 đương lượng) trong axit axetic (1,8 L). Thêm natri sulfat khan (207g, 1,46mol, 2 đương lượng) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Thêm dần dần natri triaxetoxiborohydrit (463g, 2,19mmol, 3 đương lượng) vào hỗn hợp trong khoảng 40 phút. Khuấy hỗn hợp thêm 2 giờ nữa. Loại bỏ hầu hết axit axetic dưới áp suất giảm. Hòa tan dầu màu đen thu được trong etyl axetat (2L) và thêm vào từ từ dung dịch natri bicacbonat bão hòa (1L) tiếp đó là kali cacbonat rắn để điều chỉnh độ pH đến 7. Tách lớp hữu cơ, làm khô bằng natri sulfat và lọc. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm để thu được dầu màu đen mà được tinh chế bằng sắc ký silicagel để thu được hợp chất trên tiêu đề (120g, độ tinh khiết ~85% theo phương pháp LC/MS, hiệu suất 68%).

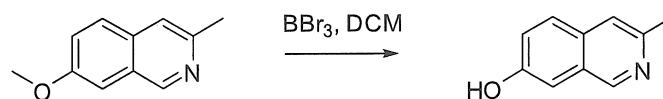
Ví dụ tham chiếu 70: 7-Metoxi-3-metylisquinolin



Hòa tan 1,1-Dimethoxy-N-(3-metoxymetyl)propan-2-amin (92,1g, 385mmol) trong trifloaxit axetic (500ml). Đun nóng dung dịch này trong môi trường khí nitơ ở 55°C qua đêm. Loại bỏ trifloaxit axetic dưới áp suất giảm để thu được dầu màu nâu (~

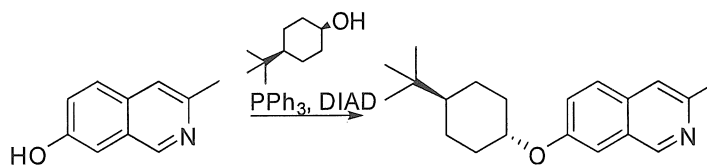
150g). Hòa tan dầu này trong rượu isopropyl (800ml) và thêm chất xúc tác CuI (8g) vào. Khuấy hỗn hợp ở 55°C để ngoài không khí trong 6 giờ sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Lọc hỗn hợp này qua đệm Xelit. Rửa đệm Xelit bằng metanol (100ml). Cô dịch lọc dưới áp suất giảm để thu được dầu màu nâu. Thêm metylen clorua (1,2 L) vào để hòa tan dầu và rửa dung dịch bằng dung dịch nước amoni hydroxit 10% (2 x 300ml) và nước muối bão hòa. Làm khô pha hữu cơ bằng natri sulfat và lọc. Xử lý dịch lọc bằng silicagel và cô đến khô dưới áp suất giảm. Thực hiện tinh chế bằng sắc ký silicagel để thu được hợp chất theo tiêu đề (~ 10g). Gộp lại các phần phân đoạn hỗn hợp và tinh chế lại bằng cột silicagel. Tách ra được tổng lượng 15g (hiệu suất 15%) sản phẩm.

Ví dụ tham chiếu 71: 3-Metylisoquinolin-7-ol



Hòa tan 7-Metoxi-3-metylisoquinolin (15g, 89mmol, 1 đương lượng) trong metylen clorua (150ml). Thêm từ từ dung dịch BBr₃ 1,0M trong metylen clorua (240ml, 240mmol, 2,7 đương lượng) vào dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng quan sát thấy tỏa nhiệt nhẹ. Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Sau khi làm nguội đến 0°C, thêm từ từ metanol (150ml) vào để làm lạnh đột ngột phản ứng. Khuấy dung dịch thêm 15 phút nữa. Cô dung dịch dưới áp suất giảm và xử lý bằng metanol (150ml) và cô dưới áp suất giảm. Xử lý dầu thu được bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa từ từ bằng cách khuấy cho đến khi đạt được độ pH ~ 7-8. Gom lại chất rắn thu được trong môi trường chân không để lọc và rửa bằng nước (300ml) và metylen clorua (200ml) thu được chất rắn màu nâu vàng mà làm khô trong lò chân không ở 50°C qua đêm để thu được 3-metylisoquinolin-7-ol (13,1g, hiệu suất 92%).

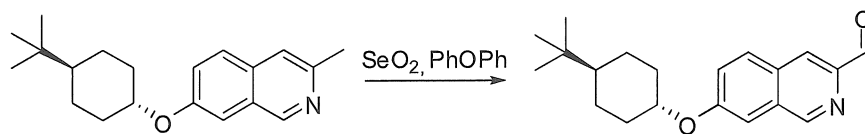
Ví dụ tham chiếu 72: 7-(trans 4-tert-butylxyclohexyloxy)-3-metylisoquinolin



Cho Triphenylphosphin (5,14g, 19,6mmol) vào dung dịch chứa 3-Metylisoquinolin-7-ol (2,08g, 13,1mmol) và cis-4-tert-butylxyclohexanol (3,06g, 19,6mmol) trong toluen (60ml, 600mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 15 phút sau đó thêm Diisopropyl azodicacboxylat (3,86ml, 19,6mmol) vào. Tiếp đó khuấy hỗn hợp ở

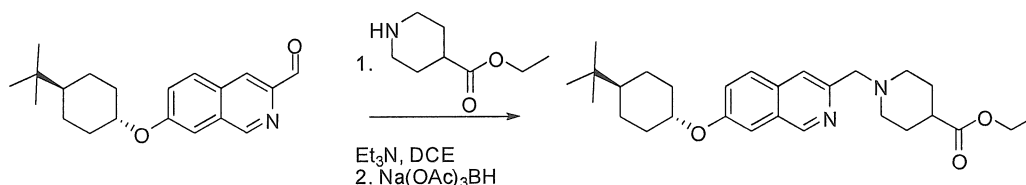
nhiệt độ trong phòng qua đêm. Loại bỏ dung môi trong môi trường chân không. Hòa tan sản phẩm thô trong metylen clorua, hấp phụ trên silicagel và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh để thu được hợp chất theo tiêu đề với 2,01g hiệu suất (52%). Phổ ESI-MS(M+H⁺): 298,46.

Ví dụ tham chiếu 73: 7-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy) isoquinolin-3-carbaldehyt



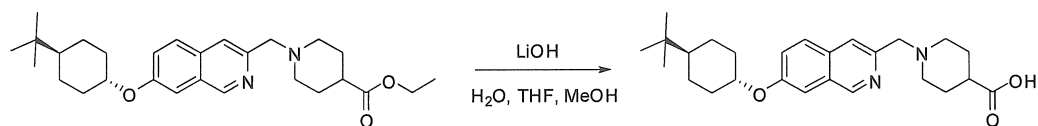
Cho selen dioxit (2,25g, 20,3mmol) vào dung dịch chứa 7-(trans-4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-3-metyl-isoquinolin (2,01g, 6,76mmol) trong diphenyl ete (50ml, 300mmol) và đun nóng hỗn hợp ở 200°C trong ống đóng kín trong 4 giờ. Sau đó làm nguội phản ứng đến nhiệt độ trong phòng. Thêm silicagel vào và đặt bình vào bể nước lạnh để làm đông đặc dung môi diphenylete. Hỗn hợp rắn chứa sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh để thu được hợp chất theo tiêu đề với 1,04g hiệu suất (49%). Phổ ESI-MS (M+H⁺): 312,27

Ví dụ tham chiếu 74: Etyl este của axit 1-[7-(trans-4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-isoquinolin-3-ylmetyl]-piperidin-4-cacboxylic



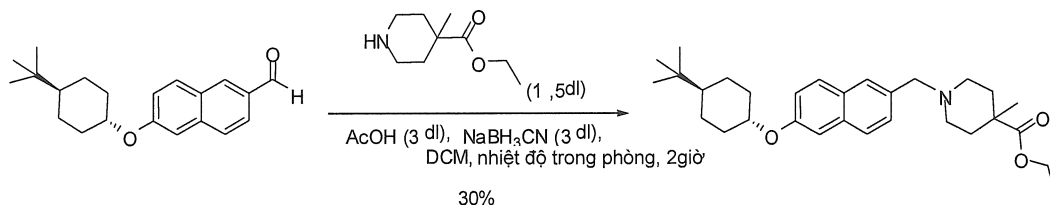
Cho Triethylamin (65μL, 0,47mmol) vào dung dịch chứa 7-(trans-4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-isoquinolin-3-carbaldehyt (0,106g, 0,340mmol) và Etyl piperidin-4-cacboxylat (79mg, 0,50mmol) trong 1,2-Dicloetan (5,00ml) và khuấy hỗn hợp trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó thêm natri triaxetoxiborohydrit (0,101g, 0,476mmol) vào và tiếp tục khuấy trong 2 giờ. Pha loãng phản ứng trong metylen clorua và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Làm khô pha hữu cơ bằng magie sulfat, lọc, làm bay hơi. Hấp thụ phần cặn trong metylen clorua và thêm silicagel vào. Loại bỏ dung môi bằng cách cho bay hơi và tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel. Tách ra được 101mg (66%). Phổ ESI-MS(M+H⁺): 453,10.

Ví dụ 75: Axit 1-[7-(trans-4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-isoquinolin-3-ylmetyl]-piperidin-4-cacboxylic



Cho Lithi hydroxit 2M trong nước (1,00ml, 2,00mmol) vào dung dịch chứa etyl este của axit 1-[7-(trans-4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-isoquinolin-3-ylmetyl]-piperidin-4-cacboxylic (0,101g, 0,223mmol) trong tetrahydrofuran (1,00ml) và metanol (1,00ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, cô dung môi trong môi trường chân không. Hấp thụ phần cặn trong DMSO và cô. Thêm HCl (250 μ L) vào để hòa tan. Tinh chế bằng sắc ký HPLC điều chế thu được sản phẩm gồm 13,2mg hiệu suất (9%) là muối bis-TFA. Phổ ESI-MS(M+H)⁺: 425,0. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12,49 (br. s., 1H), 9,24 (s, 1H), 7,87 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,61 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 2,26, 8,78 Hz, 1H), 4,33 - 4,49 (m, 3H), 3,04 (br. s., 1H), 2,16 (d, J = 10,29 Hz, 2H), 1,95 (d, J = 11,80 Hz, 2H), 1,71 - 1,86 (m, 4H), 1,24 - 1,38 (m, 2H), 1,09 - 1,23 (m, 2H), 0,96 - 1,08 (m, 1H), 0,82 (s, 9H).

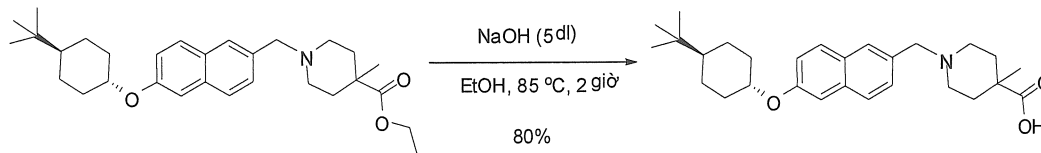
Ví dụ tham chiếu 76: Etyl 1-((6-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)-4-metylpipeidin-4-cacboxylat



Khuấy dung dịch chứa 6-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)-2-naphtaldehyt (500mg, 1,6mmol), AcOH (288mg, 4,8mmol, 3,0 đương lượng) và etyl 4-metylpipeidin-4-cacboxylat (410mg, 2,4mmol, 1,5 đương lượng) trong DCM (5ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau đó thêm NaBH₃CN (300mg, 4,8mmol, 3,0 đương lượng) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ, làm lạnh đột ngột bằng nước (5ml) và chiết bằng DCM (3x10ml). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (10ml), làm khô bằng Na₂SO₄ và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (Ete dầu mỏ: etyl axetat = 3:1) để thu được etyl 1-((6-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)-4-metylpipeidin-4-cacboxylat (480mg, hiệu suất: 30%) là dầu màu vàng. Phổ ESI-MS (M+1)⁺: 466,2, ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 7,75~7,73 (m, 3H), 7,48 (d, 1H), 7,18~7,15 (m, 2H), 4,28~4,26

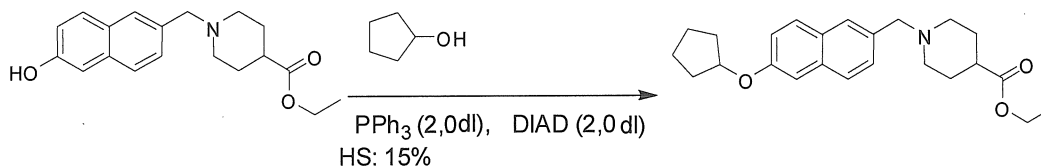
(m, 1H), 4,19~4,12 (q, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,17~3,15 (m, 2H), 2,59 (br, 2H), 2,29~2,17 (m, 4H), 1,91~1,82 (m, 4H), 1,46~1,43 (m, 3H), 1,30~1,18 (m, 8H), 0,88 (s, 9H).

Ví dụ 77: Axit 1-((6-(trans-4-tert-Butylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)-4-metylpiperidin-4-cacboxylic



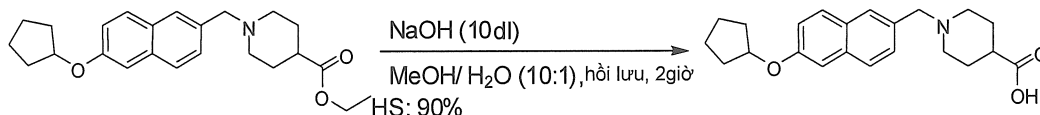
Cho NaOH (60mg, 1,5mmol, 5,0đương lượng) và H₂O (0,5ml) vào dung dịch chứa etyl 1-((6-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)-4-metylpiperidin-4-cacboxylat (150mg, 0,3mmol) trong MeOH (5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 85°C trong 2 giờ. Điều chỉnh độ pH của dung dịch thành 6 bằng HCl 3N. Lọc hỗn hợp và sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng là axit 1-((6-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)-4-metylpiperidin-4-cacboxylic (100mg, hiệu suất: 80%). Phổ ESI-MS (M+1)⁺: 438,3, HPLC: 100%. ¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,21 (s, 1H), 8,02 (br, 1H), 7,93~7,88 (m, 2H), 7,67 (br, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 4,51~4,45 (m, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,32 (br, 1H), 2,92 (br, 1H), 2,29~2,14 (m, 4H), 1,92~1,76 (m, 4H), 1,47~1,12 (m, 9H), 0,93 (s, 9H).

Ví dụ tham chiếu 78: Etyl 1-((6-(xyclopentyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



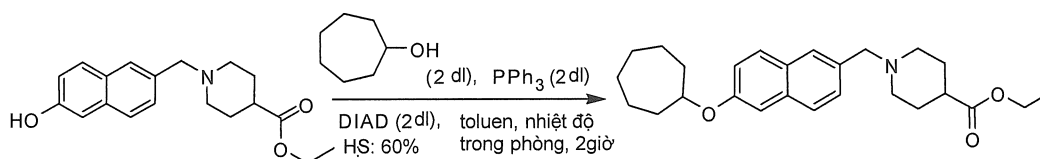
Quá trình điều chế etyl 1-((6-(xyclopentyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat giống như quá trình điều chế etyl 1-((6-(4-isopropylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat. 140mg, dầu màu vàng, hiệu suất: 15%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 382,3. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7,62-7,55 (m, 3H), 7,34 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 7,02-7,01 (m, 2H), 4,82-4,81 (m, 1H), 4,04 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,83-2,80 (m, 2H), 2,21-2,17 (m, 1H), 1,97-1,72 (m, 12H), 1,58-1,56 (m, 2H), 1,18-1,14 (m, 3H).

Ví dụ 79: Axit 1-((6-(Xyclopentyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic



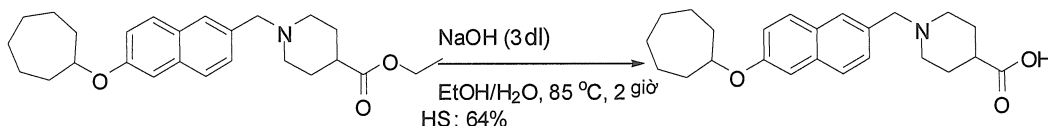
Quá trình điều chế axit 1-((6-(Xyclopentyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-(4-isopropylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic. 100mg, chất rắn màu vàng, hiệu suất: 90%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 354,2, HPLC: 97,41%. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD), δ : 7,94 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,11 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 5,00-4,98 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,48-3,46 (m, 2H), 3,15-3,12 (m, 2H), 2,63-2,61 (m, 1H), 2,19-2,15 (m, 2H), 2,03-2,00 (m, 3H), 1,91-1,87 (m, 5H), 1,72-1,68 (m, 2H).

Ví dụ tham chiếu 80: Ethyl 1-((6-(xycloheptyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



Quá trình điều chế ethyl 1-((6-(xycloheptyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat giống như quy trình điều chế ethyl 1-((6-(4-isopropylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat. 200mg, dầu không màu, hiệu suất: 60%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 410,1. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆), δ : 7,78-7,71 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 4,66-4,62 (m, 1H), 4,04 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,79-2,75 (m, 2H), 2,31-2,56 (m, 1H), 2,04-1,98 (m, 4H), 1,79-1,71 (m, 6H), 1,59-1,45 (m, 11H).

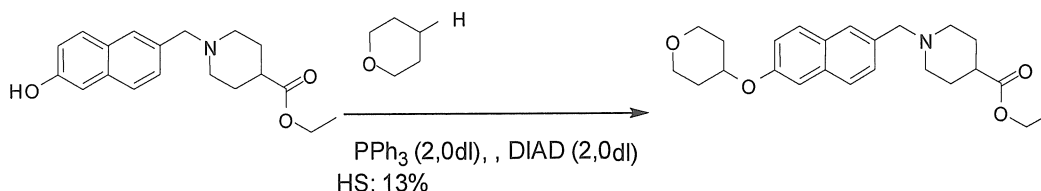
Ví dụ 81: Axit 1-((6-(xycloheptyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic



Quy trình điều chế axit 1-((6-(xycloheptyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-(4-isopropylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic. 60mg, chất rắn màu trắng, hiệu suất: 64%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 382,1. HPLC: 100%. ¹H NMR

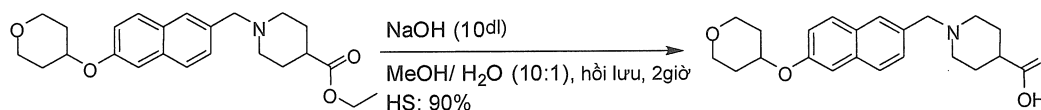
(400MHz, DMSO- d_6), δ : 7,78-7,71 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 4,65-4,61 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,76-2,73 (m, 2H), 2,16-2,13 (m, 1H), 2,06-1,95 (m, 4H), 1,79-1,66 (m, 6H), 1,59-1,49 (m, 8H).

Ví dụ tham chiếu 82: Ethyl 1-((6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



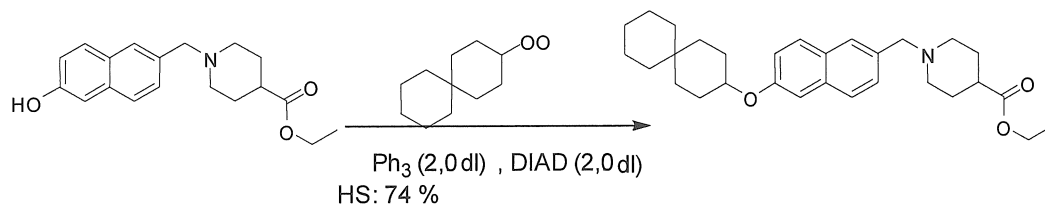
Quy trình điều chế ethyl 1-((6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat giống như quy trình điều chế ethyl 1-((6-(4-isopropylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat. 120mg, dầu màu vàng, hiệu suất: 13%. Phổ ESI-MS ($M+H$)⁺: 398,1. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 7,65 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,60-7,58 (m, 2H), 7,38 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,07-7,06 (m, 2H), 4,58-4,54 (m, 1H), 4,05 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,97-3,92 (m, 2H), 3,58-3,52 (m, 4H), 2,83-2,80 (m, 2H), 2,23-2,17 (m, 1H), 2,04-1,99 (m, 4H), 1,83-1,72 (m, 6H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ví dụ 83: Axit 1-((6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)naphtalen-2-yl)metyl) piperidin-4-cacboxylic



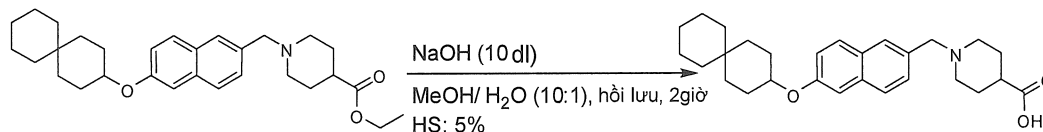
Quy trình điều chế axit 1-((6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-(4-isopropylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic. 90mg, chất rắn màu vàng nhạt, hiệu suất: 90%. Phổ ESI-MS ($M+H$)⁺: 370,1, HPLC: 97,18%. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 7,85 (s, 1H), 7,78-7,74 (m, 2H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,14 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 4,69-4,65 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,91-3,82 (m, 2H), 3,58-3,52 (m, 2H), 3,37-3,35 (m, 2H), 3,06-3,03 (m, 2H), 2,54-2,52 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 4H), 1,87-1,86 (m, 2H), 1,73-1,64 (m, 2H).

Ví dụ tham chiếu 84: Ethyl 1-((6-(spiro[5.5]undecan-3-yloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



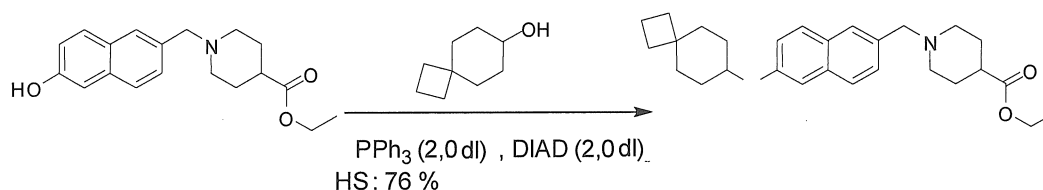
Quy trình điều chế ethyl 1-((6-(spiro[5.5]undecan-3-yloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat giống như quy trình điều chế ethyl 1-((6-(4-isopropylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat. 1,03g, dầu màu vàng, hiệu suất: 74%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 464,10.

Ví dụ 85: Axit 1-((6-(spiro[5.5]undecan-3-yloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic



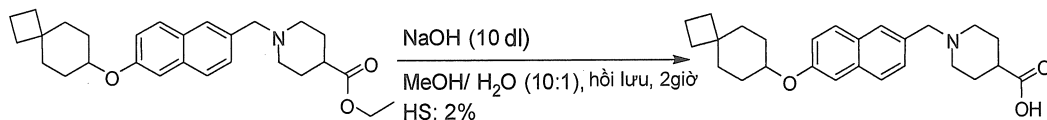
Quy trình điều chế axit 1-((6-(spiro[5.5]undecan-3-yloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-(4-isopropylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic. 14mg, chất rắn màu vàng nhạt, hiệu suất: 5%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 436,0, HPLC: 95%. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 7,92 (s, 1 H), 7,88 (d, J=8,47 Hz, 1 H), 7,84 (d, J=9,04 Hz, 1 H), 7,50 (dd, J=8,47, 1,76 Hz, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,22 (dd, J=8,97, 2,38 Hz, 1 H), 4,53 (dquin, J=8,07, 4,18, 4,18, 4,18, 4,18 Hz, 1 H), 4,44 (s, 2 H), 3,59 (d, J=12,74 Hz, 2 H), 3,09 (td, J=13,13, 2,85 Hz, 2 H), 2,57 - 2,70 (m, 1 H), 2,17 - 2,32 (m, 2 H), 1,21 - 2,01 (m, 20 H).

Ví dụ tham chiếu 86: Ethyl 1-((6-(spiro[3.5]nonan-7-yloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



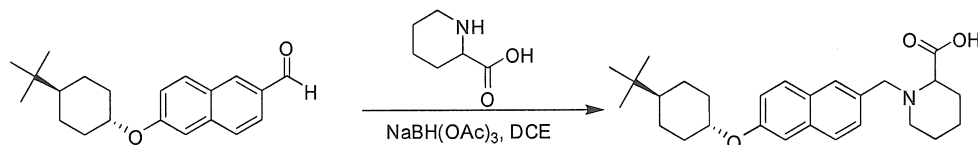
Quy trình điều chế ethyl 1-((6-(spiro[3.5]nonan-7-yloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylat giống như quy trình điều chế ethyl 1-((6-(4-isopropylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylat. 977mg, dầu màu vàng, hiệu suất: 76%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 436,0.

Ví dụ 87: Axit 1-((6-(spiro[3.5]nonan-7-yloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylic



Quy trình điều chế axit 1-((6-(spiro[3.5]nonan-7-yloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-(4-isopropylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylic. 14mg, chất rắn màu vàng nhạt, hiệu suất: 2%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 408,0, HPLC: 95%. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 1,43 - 2,06 (m, 16 H), 2,25 (d, J =16,82 Hz, 2 H), 2,64 (tt, J =12,44, 3,78 Hz, 1 H), 3,00 - 3,14 (m, 2 H), 3,59 (d, J =13,68 Hz, 2 H), 4,44 (s, 2 H), 4,46 - 4,56 (m, 1 H), 7,22 (dd, J =8,88, 2,48 Hz, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,50 (dd, J =8,53, 1,76 Hz, 1 H), 7,84 (d, J =9,04 Hz, 1 H), 7,88 (d, J =8,66 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H).

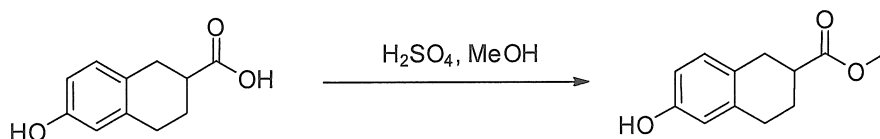
Ví dụ 88: Axit 1-[6-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmethyl]-piperidin-2-cacboxylic



Kết hợp axit piperidin-2- cacboxylic (0,125g, 0,967mmol) là muối của axit HCl với 6-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-carbaldehyt (0,250g, 0,805mmol) trong 1,2-dicloetan (5ml, 60mmol) và axit axetic (0,500ml, 8,79mmol). Đun nóng hồi lưu hỗn hợp này trong khi khuấy qua đêm. Làm nguội phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và sau đó thêm natri triaxetoxiborohydrit (546mg, 2,58mmol) vào theo nhiều lần nhỏ. Sau đó để khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm. Sau đó tinh chế trực tiếp hỗn hợp phản ứng bằng sắc ký pha đảo (CH₃CN 5-95% /Nước (TFA 0,1%), C18, 150mm). Sau đó làm đông khô đến khô sản phẩm để thu được 3mg axit 1-[6-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmethyl]-piperidin-2-cacboxylic là chất rắn màu vàng (0,8%). Phổ ESI-LCMS (424 M+H). ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ (ppm) 12,34 -

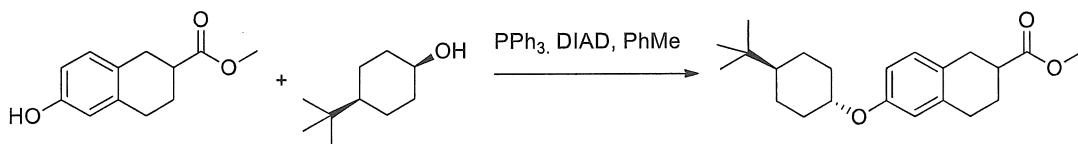
12,58 (m, 1H), 11,20 - 11,53 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,68 - 7,93 (m, 3H), 7,41 (s, 1H), 7,02 - 7,22 (m, 1H), 4,35 (br. s., 3H), 3,23 - 3,43 (m, 2H), 2,86 - 3,09 (m, 2H), 1,74 - 2,30 (m, 8H), 1,00 - 1,52 (m, 5H), 0,87 (s, 9H)

Ví dụ tham chiếu 89: Metyl 6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-cacboxylat



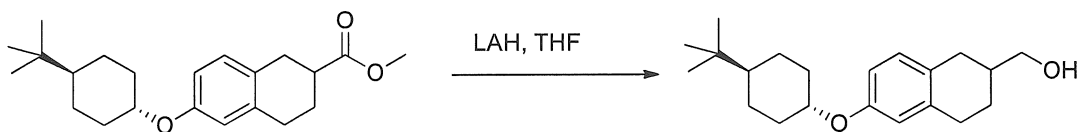
Thêm axit sulfuric (0,05g, 0,5mmol) vào dung dịch chứa axit 6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-cacboxylic (0,5g, 3mmol) trong Metanol (6ml, 200mmol) và khuấy qua cuối tuần. Sau khi cô, hòa tan phần cặn trong EtOAc và rửa bằng nước, nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4 để thu được sản phẩm tinh khiết là chất rắn màu trắng (0,55g, 100%). Phổ LCMS: thời gian lưu = 1,17phút, $m/z = 207,00$ $[\text{M}^+]$, 100%.

Ví dụ tham chiếu 90: Metyl 6-((trans-4-(tert-butyl)xyclohexyl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-cacboxylat



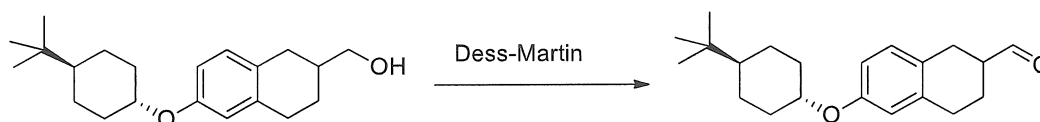
Khuấy hỗn hợp chứa metyl este của axit 6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-cacboxylic (0,280g, 1,36mmol), trans-4-tert-butylxyclohexanol (0,2338g, 1,496mmol) và triphenylphosphin (0,7122g, 2,715mmol) trong toluen (5ml, 50mmol) trong 20 phút, sau đó, thêm vào từng giọt diisopropyl azodicacboxylat (0,34ml, 1,6mmol) ở 0°C . Khuấy hồi lưu dung dịch qua đêm. Thêm silicagel vào phản ứng và cô đặc dung môi. Tinh chế phần cặn bằng silicagel giải hấp bằng EtOAc trong hexan từ 0 đến 20% để thu được sản phẩm là kết tủa trắng (73mg, 16%). Phổ LCMS thời gian lưu = 1,50 phút, $m/z = 450,10$ $[\text{M}+\text{H}]$.

Ví dụ tham chiếu 91: (6-(((trans-4-(tert-Butyl)xyclohexyl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)metanol



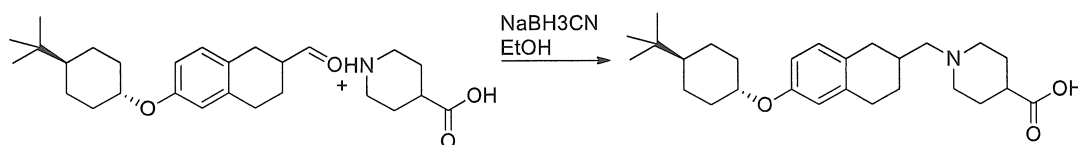
Cho lithi tetrahydroaluminat 1,00M trong tetrahydrofuran (0,64ml, 0,64mmol) vào metyl este của axit 6-(trans-4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-2-cacboxylic (73mg, 0,21mmol) trong tetrahydrofuran (0,86ml, 1,0E1mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, thêm EtOAc và dung dịch muối Rochele vào và khuấy trong 30 phút. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc và tinh chế bằng silicagel để thu được sản phẩm (73mg, 100%). Phổ LCMS: thời gian lưu = 2,24 phút, $m/z = 317,10$.

Ví dụ tham chiếu 92: 6-((trans-4-(tert-Butyl)xyclohexyl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-carbaldehyt



Cho Dess-Martin periodinan (0,1468g, 0,3460mmol) vào dung dịch chứa [6-(trans-4-tert-butyl-xyclohexyloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-2-yl]-metanol (73mg, 0,23mmol) trong metylen clorua (1,478ml, 23,07mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi cho hỗn hợp đi qua nút silicagel, cô dung môi để thu được sản phẩm (27mg, 37%). Phổ LCMS: thời gian lưu = 2,39phút, $m/z = 315,00$.

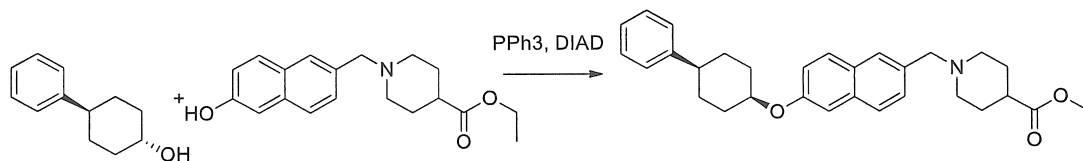
Ví dụ tham chiếu 93: Axit 1-((6-((trans-4-(tert-Butyl)xyclohexyl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic



Đun hồi lưu dung dịch chứa 6-(trans-4-tert-butyl-xyclohexyloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen-2-carbaldehyt (34,5mg, 0,110mmol) và axit piperidin-4-cacboxylic (14,2mg, 0,110mmol) trong ethanol (0,8ml, 10mmol) trong 2 giờ. Làm nguội dung dịch màu vàng đến nhiệt độ trong phòng và thêm natri xyanoborohydrit (8,27mg, 0,132mmol) vào và đun hồi lưu trong 1 giờ. Sau khi làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, thêm axit xitric vào và cô đặc dần. Tạo huyền phù chất rắn trong nước, lọc và rửa sạch chất rắn đã được gom lại bằng nước. Tinh chế HPLC cho chất rắn này thu được sản phẩm (1,6mg (3,4%)). Phổ LCMS thời gian lưu = 1,76 phút, $m/z = 428,42$ [M+1]. ¹H NMR (400MHz, METANOL-d₄) δ ppm 0,91 (s, 9 H), 1,02 - 1,48

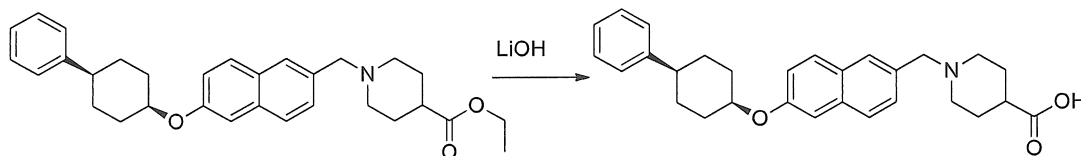
(m, 10 H), 1,80 - 2,47 (m, 11 H), 2,47 - 3,01 (m, 3 H), 3,66 - 3,96 (m, 3 H), 4,07 - 4,26 (m, 1 H), 6,67 - 6,83 (m, 2 H), 6,99 - 7,15 (m, 1 H).

Ví dụ tham chiếu 94: Ethyl 1-((6-((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



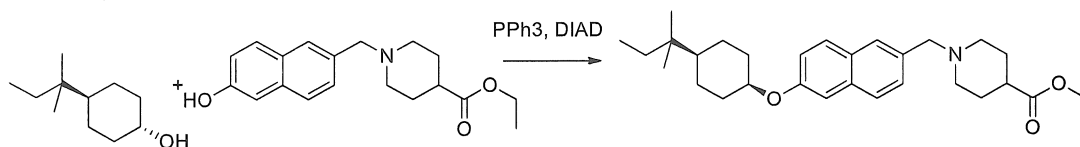
Khuấy hỗn hợp chứa etyl este của axit 1-(6-hydroxy-naphtalen-2-ylmetyl)-piperidin-4-cacboxylic (0,400g, 1,28mmol), 4-phenyl-xyclohexanol (0,2479g, 1,406mmol) và triphenylphosphin (0,6695g, 2,553mmol) trong toluen (5ml, 40mmol) trong 20 phút, sau đó thêm từng giọt diisopropyl azodicacboxylat (0,32ml, 1,5mmol) vào ở 0°C. Khuấy hồi lưu dung dịch qua đêm. Thêm silicagel vào phản ứng và cô dung môi. Tinh chế phần cặn bằng silicagel giải hấp bằng EtOAc trong hexan từ 0 đến 20% thu được sản phẩm là dầu (0,3g, 50%). Phổ LCMS: thời gian lưu = 1,75 phút, m/z = 472,45 [M+H].

Ví dụ tham chiếu 95: Axit 1-((6-((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic



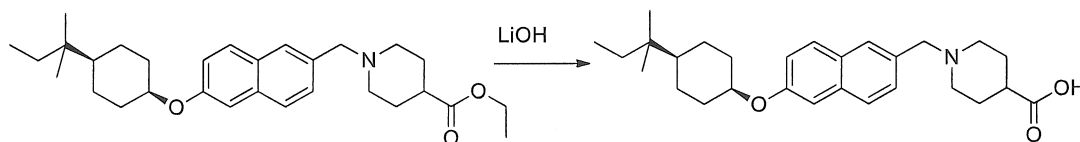
Khuấy dung dịch chứa etyl este của axit 1-[6-(cis-4-phenyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-piperidin-4-cacboxylic (0,9g, 2mmol) và lithi hydroxit (457mg, 19,1mmol) trong tetrahydrofuran (7,74ml, 95,4mmol) và nước (1,72ml, 95,4mmol) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phổ LCMS cho thấy duy nhất một sản phẩm mong muốn có pic thời gian lưu = 1,60 phút, m/z = 444,35, [M+1], 100%. Cô dung môi và trung hòa bằng HCl đặc, cô đặc và tinh chế trên HPLC để thu được sản phẩm (245mg, 30%). ¹H NMR (400MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,59 - 2,17 (m, 13 H), 2,26 (d, J=10,35 Hz, 2 H), 2,59 - 2,73 (m, 1 H), 2,93 (d, J=11,61 Hz, 2 H), 3,64 (s, 2 H), 4,84 (br. s., 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,23 (d, J=11,36 Hz, 1 H), 7,28 (s, 5 H), 7,45 (d, J=8,41 Hz, 1 H), 7,65 - 7,74 (m, 2 H), 7,77 (d, J=8,97 Hz, 1 H).

Ví dụ tham chiếu 96: Ethyl 1-((6-((cis-4-(tert-pentyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylat



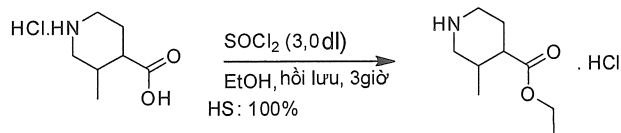
Khuấy hỗn hợp chứa ethyl este của axit 1-(6-hydroxy-naphthalen-2-ylmethyl)-piperidin-4-carboxylic (0,400g, 1,28mmol), trans-4-(1,1-dimethyl-propyl)-cyclohexanol (0,2395g, 1,406mmol) và triphenylphosphin (0,6695g, 2,553mmol) trong toluen (5ml, 40mmol) trong 20 phút, sau đó, thêm từng giọt diisopropyl azodicarboxylat (0,32ml, 1,5mmol) vào ở 0°C. Khuấy hồi lưu dung dịch qua đêm. Thêm silicagel vào phản ứng và cô đặc dung môi. Tinh chế phân cận bằng silicagel giải hấp bằng EtOAc trong hexan từ 0 đến 20% thu được sản phẩm là dầu (0,6g, 100%). Phổ LCMS: thời gian lưu = 1,95 phút, $m/z = 466,49$ $[M+H]$.

Ví dụ tham chiếu 97: Axit 1-((6-((cis-4-(tert-pentyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic



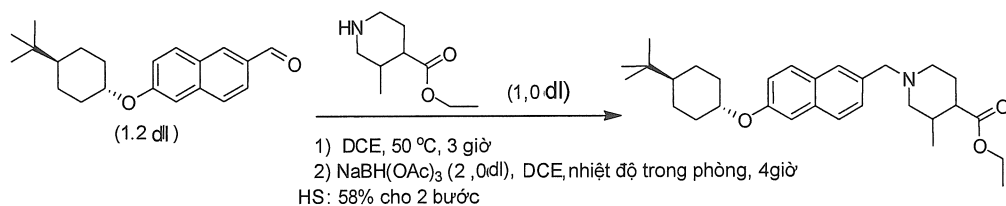
Khuấy dung dịch chứa ethyl este của axit 1-{6-[cis-4-(1,1-dimethyl-propyl)-cyclohexyloxy]-naphthalen-2-ylmethyl}-piperidin-4-carboxylic (0,382g, 0,820mmol) và lithi hydroxit (196mg, 8,20mmol) trong tetrahydrofuran (3,32ml, 41,0mmol) và nước (0,738ml, 41,0mmol) ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phổ LCMS cho thấy duy nhất một sản phẩm mong muốn có pic thời gian lưu = 1,78 phút, $m/z = 438,40$ $[M+1]$, 100%. Cô dung môi và trung hòa bằng HCl đặc. Tạo huyền phù chất rắn bằng nước và lọc và rửa sạch bằng nước và ete sau đó làm khô để thu được chất rắn màu trắng (86,9mg, 24%). 1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ ppm 0,81 - 0,90 (m, 9 H), 1,19 - 1,70 (m, 10 H), 2,19 (d, $J=13,99$ Hz, 2 H), 2,67 (s, 2 H), 4,45 (s, 2 H), 4,78 (t, $J=2,45$ Hz, 1 H), 7,26 (dd, $J=8,91$, 2,45 Hz, 1 H), 7,31 (d, $J=2,26$ Hz, 1 H), 7,53 (dd, $J=8,50$, 1,73 Hz, 1 H), 7,86 (dd, $J=8,69$, 3,42 Hz, 2 H), 7,96 (s, 1 H).

Ví dụ tham chiếu 98: Tổng hợp ethyl 3-methylpiperidin-4-carboxylat hydroclorua:



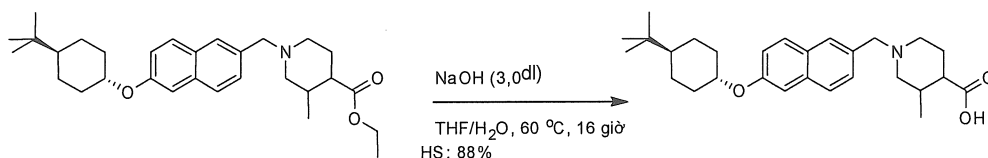
Khuấy hồi lưu hỗn hợp chứa axit 3-metylpiperidin-4-cacboxylic hydroclorua (3,3g, 18,4mmol, 1,0 đương lượng) và SOCl_2 (6,6g, 55,3mmol, 3,0 đương lượng) trong EtOH (30ml) trong 3 giờ, và sau đó cô hỗn hợp phản ứng bằng chân không để thu được hợp chất ethyl 3-metylpiperidin-4-cacboxylat hydroclorua là dầu màu vàng được sử dụng cho bước tiếp theo. Phổ ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 172,2,

Ví dụ tham chiếu 99: Tổng hợp ethyl 1-((6-((trans-4-(tert-butyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)-3-metylpiperidin-4-cacboxylat:



Khuấy hỗn hợp chứa 6-((trans-4-(tert-butyl)xyclohexyl)oxy)-2-naphtaldehyt (6,85g, 22,10mmol, 1,2 đương lượng) và ethyl 3-metylpiperidin-4-cacboxylat hydroclorua (3,15g, 18,42mmol, 1,0 đương lượng) trong DCE khan (30ml) ở 50°C trong 3 giờ, và sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, thêm $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (7,81g, 36,84mmol, 2,0 đương lượng) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Điều chỉnh độ pH của hỗn hợp phản ứng đến 7 bằng dung dịch nước Na_2CO_3 . Sau đó pha loãng hỗn hợp bằng nước (20ml) và chiết bằng DCM (30ml x3). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không để thu được phần cặn, tinh chế nó bằng sắc ký cột silicagel (PE/EA = 5:1) để thu được ethyl 1-((6-((trans-4-(tert-butyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)-3-metylpiperidin-4-cacboxylat là dầu màu vàng (5,0g, hiệu suất: 58% cho 2 bước). Phổ ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 466,2, ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) (hỗn hợp của các đồng phân) δ ppm 7,63-7,56 (m, 3H), 7,38-7,37 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 2H), 4,21-4,16 (m, 1H), 4,09-4,03 (m, 2H), 3,58-3,41 (m, 2H), 2,82-2,78 (m, 1H), 2,62-2,59 (m, 1H), 2,44-2,38 (m, 1H), 2,22-1,80 (m, 8H), 1,64-1,52 (m, 1H), 1,40-1,31 (m, 2H), 1,17 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,13-1,02 (m, 3H), 0,93 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,82 (s, 9H).

Ví dụ tham chiếu 100: Axit 1-((6-((trans-4-(tert-butyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)-3-metylpiperidin-4-cacboxylic

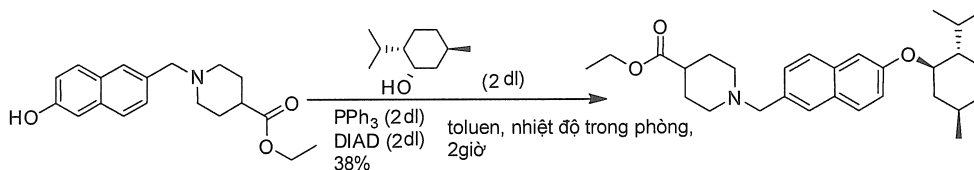


Cho NaOH (130mg, 3,24mmol, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa etyl 1-((6-((trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)-3-methylpiperidin-4-carboxylat (750mg, 1,62mmol, 1,0 đương lượng) trong THF/H₂O (8/1, 9,0ml) vào. Đun nóng hỗn hợp đến 60°C và khuấy trong 16giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, điều chỉnh độ pH của hỗn hợp phản ứng đến 7 bằng dung dịch nước HCl. Loại bỏ dung môi trong chân không để thu được phần cặn, tinh chế dung môi bằng silicagel (DCM/MeOH = 15:1) để thu được axit 1-((6-((trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)-3-methylpiperidin-4-carboxylic là chất rắn màu trắng (620mg, hiệu suất: 88%). Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 438,3. HPLC: 100,00%; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 10,82 (br, 1H), 7,65-7,54 (m, 3H), 7,41-7,40 (m, 1H), 7,04-7,02 (m, 2H), 4,20-4,14 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,15-3,07 (m, 2H), 2,77-2,71 (m, 1H), 2,50-2,46 (m, 1H), 2,18-2,16 (m, 3H), 1,96-1,92 (m, 2H), 1,81-1,78 (m, 2H), 1,36-0,96 (m, 9H), 0,82 (s, 9H).

Tách axit 1-[6-(4-tert-Butyl-cyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmethyl]-3-methylpiperidin-4-carboxylic (2,8g, 6,4mmol) bằng Sắc ký lỏng siêu tới hạn - SFC trên cột sắc ký ion - IC (2 x 15 cm) trong môi trường ethanol 20% (DEA 0,2%)/CO₂, (100bar, 60ml/phút, thể tích tiêm 220 nm: 1ml, 3mg/ml DCM:metanol 1:2) thu được 1,4g chất đồng phân-1 (độ tinh khiết hóa học >95%, lượng dư đồng phân đối ảnh >99%), và 1,4g chất đồng phân 2 (độ tinh khiết hóa học >99%, lượng dư đồng phân đối ảnh >99%). Chất đồng phân-1: phổ LCMS thời gian lưu = 1,66 phút, m/z = 438,20. ¹H NMR (400MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7,75 (d, J = 6,53 Hz, 3H), 7,47 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 4,36 (t, J = 11,42 Hz, 1H), 3,62 (q, J = 7,19 Hz, 4H), 2,84 - 3,06 (m, 4H), 1,10 - 2,46 (m, 22H), 1,06 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,94 (s, 12H);

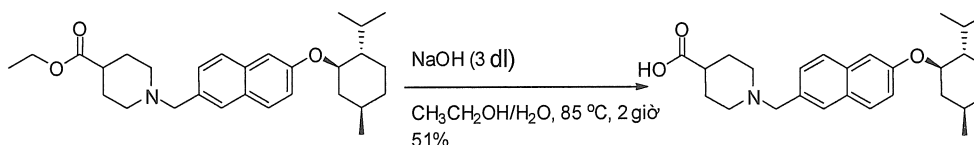
Chất đồng phân-2: phổ LCMS thời gian lưu = 1,66 phút, m/z = 438,20. ¹H NMR (400MHz, METANOL-d₄) δ ppm 7,75 (d, J = 6,53 Hz, 3H), 7,47 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 4,36 (t, J = 11,42 Hz, 1H), 3,62 (q, J = 7,19 Hz, 4H), 2,84 - 3,06 (m, 4H), 1,10 - 2,46 (m, 22H), 1,06 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,94 (s, 12H).

Ví dụ tham chiếu 101: Etyl 1-((6-(((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



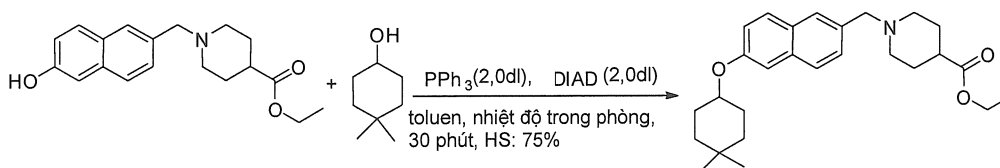
Quy trình điều chế etyl 1-((6-(((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat giống như quá trình điều chế etyl 1-((6-((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat. 82mg, dầu màu vàng nhạt, hiệu suất: 38%. Phổ ESI-MS $(\text{M}+1)^+$: 452,2, ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7,66-7,63 (m, 3H), 7,40-7,39 (m, 1H), 7,08-7,05 (m, 2H), 4,12-4,03 (m, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,84-2,80 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 2H), 1,81-1,69 (m, 1H), 1,70-1,66 (m, 2H), 1,25-1,15 (m, 11H), 1,10-0,91 (m, 4H), 0,87 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 0,71 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Ví dụ tham chiếu 102: Axit 1-((6-(((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic



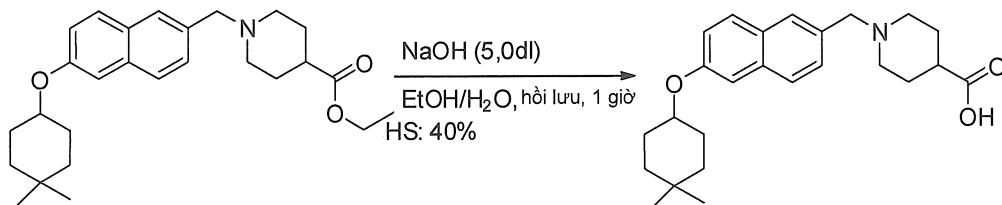
Quy trình điều chế axit 1-((6-(((1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic. 62mg, chất rắn màu vàng nhạt, hiệu suất: 51%. Phổ ESI-MS $(\text{M}+1)^+$: 424,4, HPLC: 98,67%. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,80-7,73 (m, 3H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,14 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,30 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,44 (s, 2H), 2,86-2,81 (m, 2H), 2,19-2,12 (m, 3H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,73-1,47 (m, 6H), 1,26-1,12 (m, 3H), 1,02-0,96 (m, 2H), 0,90 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 0,75 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ví dụ tham chiếu 103: Etyl 1-((6-((4,4-dimethylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



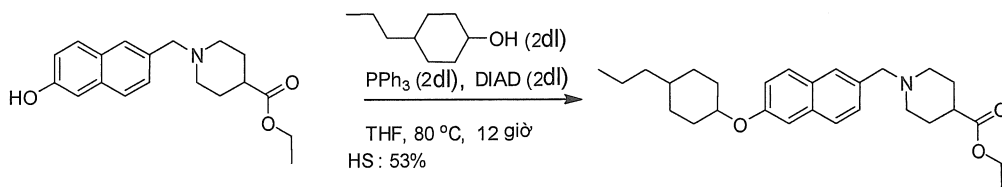
Quy trình điều chế ethyl 1-(((6-((4,4-dimethylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat giống như quy trình điều chế ethyl 1-(((6-((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat. 400mg, dầu màu vàng, hiệu suất: 75%. Phổ ESI-MS ($M+H$)⁺: 424,1. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 7,45-7,38 (m, 3H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89-6,82 (m, 2H), 4,14-4,09 (m, 1H), 3,87 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 3,35-3,25 (m, 3H), 2,63-2,57 (m, 2H), 2,58-2,54 (m, 1H), 2,09-1,72 (m, 7H), 1,00-0,93 (m, 6H), 0,74-0,72 (m, 6H), 0,68-0,65 (m, 3H).

Ví dụ tham chiếu 104: Axit 1-(((6-((4,4-dimethylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic



Quy trình điều chế axit 1-(((6-((4,4-dimethylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-(((6-((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic. 150mg, chất rắn màu vàng nhạt, hiệu suất: 40%. Phổ ESI-MS ($M+H$)⁺: 396,3, HPLC: 100,00%. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 7,94 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 4,56-4,51 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,58-3,55 (m, 2H), 3,09-3,04 (m, 2H), 2,63-2,60 (m, 1H), 2,23-2,21 (m, 2H), 1,98-1,74 (m, 6H), 1,59-1,54 (m, 2H), 1,41-1,37 (m, 2H), 1,01 (d, J = 3,6 Hz, 6H).

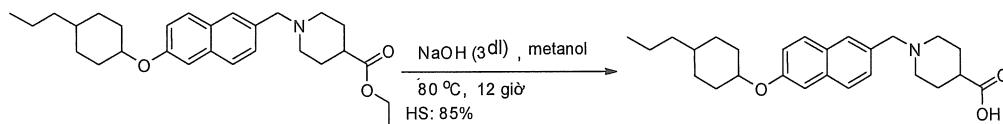
Ví dụ tham chiếu 105: Ethyl 1-(((6-((4-propylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



Quy trình điều chế ethyl 1-(((6-((4-propylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat giống như quy trình điều chế ethyl 1-(((6-((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat. 370mg, chất rắn màu vàng, hiệu suất: 53%, Phổ ESI-MS ($M+1$)⁺: 438,2, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃)

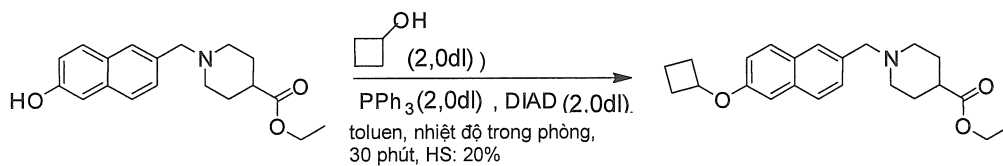
(hỗn hợp của các chất đồng phân cis và trans) δ : 7,92 (s, 1H), 7,88-7,82 (m, 2H), 7,50 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,58-4,55 (m, 0,4H), 4,22-4,20 (m, 0,4H), 4,13 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,55-3,54 (m, 1H), 3,12-3,00 (m, 2H), 2,66-2,60 (m, 2H), 2,25-2,23 (m, 3H), 2,08-2,01 (m, 2H), 1,93-1,90 (m, 3H), 1,57-1,52 (m, 1H), 1,44-1,15 (m, 13H), 0,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ví dụ tham chiếu 106: Axit 1-((6-((4-propylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic



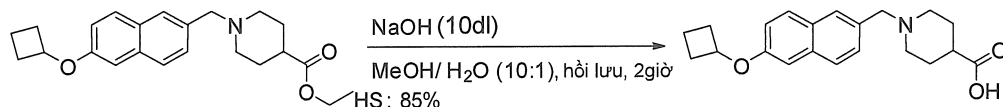
Quy trình điều chế axit 1-((6-((4-propylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic. 120mg, hiệu suất: 85%. Phổ ESI-MS ($M+1$)⁺: 410,3. HPLC: 100%. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) (hỗn hợp các chất đồng phân cis và trans) δ : 7,92 (s, 1H), 7,89-7,81 (m, 2H), 7,50 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,82-4,80 (m, 0,4H), 4,44 (s, 2H), 4,43-4,40 (m, 0,6H), 3,55-3,52 (m, 1H), 3,10-3,09 (m, 2H), 2,64-2,62 (m, 1H), 2,24-2,22 (m, 3H), 2,08-2,02 (m, 1H), 1,91-1,88 (m, 3H), 1,59-1,50 (m, 1H), 1,44-1,13 (m, 10H), 0,93 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ví dụ tham chiếu 107: Etyl 1-((6-xyclobutoxynaphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



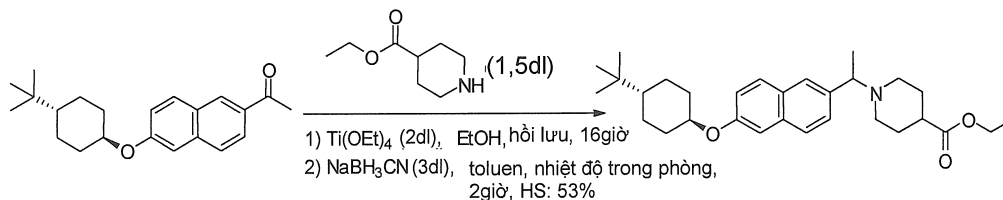
Quy trình điều chế etyl 1-((6-xyclobutoxynaphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat giống như quy trình điều chế etyl 1-((6-((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat. 100mg, dầu màu vàng, hiệu suất: 20%. Phổ ESI-MS ($M+H$)⁺: 368,3. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 7,71-7,67 (m, 3H), 7,43 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,81-4,76 (m, 1H), 4,14 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,92 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,90-2,87 (m, 2H), 2,55-2,52 (m, 1H), 2,27-2,20 (m, 2H), 2,05-2,02 (m, 3H), 1,80-1,76 (m, 5H), 1,26-1,23 (m, 5H).

Ví dụ tham chiếu 108: Axit 1-((6-xyclobutoxynaphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic



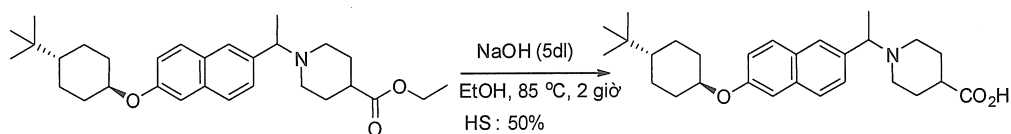
Quy trình điều chế axit 1-((6-xyclobutoxynaphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic. 80mg, dầu màu vàng, hiệu suất: 85%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 340,3, HPLC: 97,37%. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7,93 (s, 1H), 7,87-7,81 (m, 2H), 7,51 (dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,19-7,15 (m, 2H), 4,86-4,83 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,48 (br, 2H), 3,15 (br, 2H), 2,58-2,55 (m, 3H), 2,21-2,16 (m, 4H), 1,81-1,78 (m, 4H).

Ví dụ tham chiếu 109: Etyl 1-(1-(6-((trans-4-(tert-butyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)etyl)piperidin-4-cacboxylat



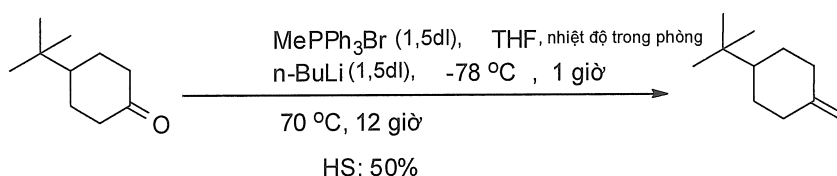
Khuấy hỗn hợp chứa 1-(6-((trans-4-(tert-butyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)etanol (200mg, 0,62mmol) và etyl 4-piperidincacboxylat (146mg, 0,93mmol, 1,5 đương lượng) trong EtOH khan (5ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, sau đó thêm Ti(OEt)₄ (356mg, 1,23mmol, 2 đương lượng) vào. Khuấy hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 16 giờ trong môi trường khí N₂, sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp và hòa tan phần cặn trong EtOH (3ml) và thêm NaBH₃CN (125mg, 1,85mmol, 3 đương lượng) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2giờ. Cô hỗn hợp và tinh chế bằng silicagel (PE/EA= 4/1) để thu được etyl 1-(1-(6-((trans-4-(tert-butyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)etyl)piperidin-4-cacboxylat là dầu màu vàng (140mg, hiệu suất: 53%). Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 466,4. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7,71-7,65 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,14-7,11 (m, 2H), 4,29-4,24 (m, 1H), 4,11 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,56 (br, 1H), 3,07 (br, 1H), 2,84 (br, 1H), 2,29-2,20 (m, 3H), 2,08-2,01 (m, 4 H), 1,90-1,81 (m, 5H), 1,45-1,38 (m, 5H), 1,26-1,09 (m, 6H), 0,89 (s, 9H).

Ví dụ tham chiếu 110: Axit 1-(1-(6-((trans-4-(tert-butyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)etyl)piperidin-4-cacboxylic



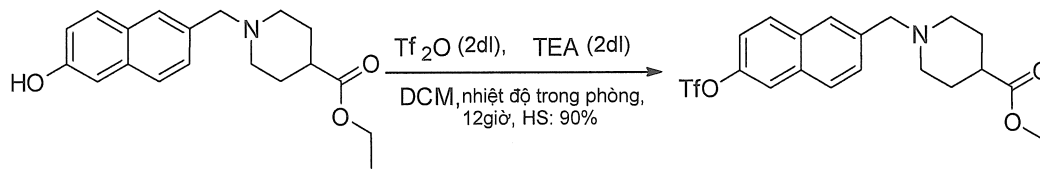
Hòa tan ethyl 1-(1-(6-((trans-4-(tert-butyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)etyl)piperidin-4-cacboxylat (100mg, 0,22mmol) trong EtOH (5ml). Sau đó thêm natri hydroxit (44mg, 1,1mmol, 5,0 đương lượng) trong nước (0,5ml) vào. Khuấy hỗn hợp ở 85°C trong 2 giờ. Loại bỏ dung môi và hòa tan phần cặn trong H₂O (3ml). Thêm dung dịch HCl 1M vào để điều chỉnh độ pH = 7. Lọc hỗn hợp để thu được axit 1-(1-(6-((trans-4-(tert-butyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)etyl)piperidin-4-cacboxylic là chất rắn màu trắng (50mg, 50%). Phổ ESI-MS (M+H⁺): 438,3. HPLC: 100%. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 7,80-7,78 (m, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 4,37-4,28 (m, 2H), 3,24-3,17 (m, 2H), 2,82-2,76 (m, 2H), 2,23-2,19 (m, 3H), 1,97-1,84 (m, 5H), 1,71 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,41-1,32 (m, 2H), 1,26-1,16 (m, 3H), 1,10-1,04 (m, 1H), 0,86 (s, 9H).

Ví dụ tham chiếu 111: 1-(tert-butyl)-4-metylenxyclohexan



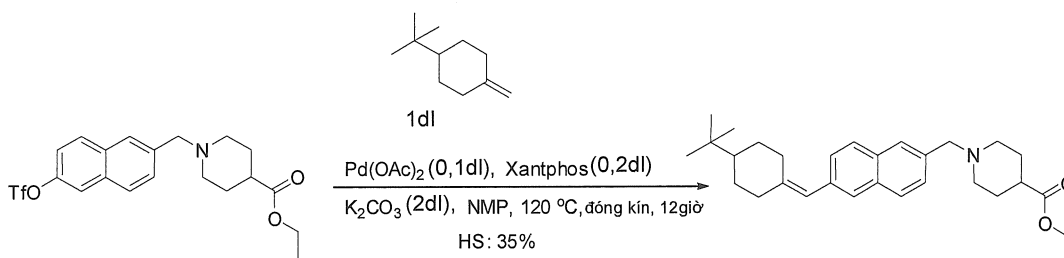
Cho n-BuLi (2,5M) (6ml, 15mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch chứa metyltriphenylphosphoni bromua (5,36g, 15mmol, 1,5 đương lượng) trong THF khan (40ml) vào ở -78°C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm dung dịch chứa 4-(tert-butyl)xyclohexanon (1,54g, 10mmol) trong THF (10ml) vào hỗn hợp phản ứng ở -78°C. Khuấy hỗn hợp ở 70°C trong 12 giờ. Loại bỏ dung môi và tạo huyền phù phần cặn trong hexan. Lọc hỗn hợp, và cô đặc dịch lọc để thu được 1-(tert-butyl)-4-metylenxyclohexan là dầu màu vàng (0,80g, hiệu suất: 50%). ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 4,58 (s, 2H), 2,34-2,31 (m, 2H), 2,01-1,95 (m, 2H), 1,88-1,84 (m, 2H), 1,14-1,06 (m, 3H), 0,86 (s, 9H).

Ví dụ tham chiếu 112: Etyl 1-((6-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



Cho từng giọt Tf_2O (1,8g, 6,38mmol, 2 đương lượng) vào dung dịch chứa etyl 1-((6-hydroxynaphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat (1g, 3,19mmol) và TEA (0,64g, 6,38mmol, 2 đương lượng) trong DCM (20ml) ở 0°C . Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Làm lạnh đột ngột hỗn hợp phản ứng bằng nước ở 0°C , rửa bằng NaHCO_3 bão hòa (10ml) và nước muối (5ml x3). Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô để tạo ra etyl 1-((6-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat là chất rắn màu nâu (350mg, hiệu suất: 90%). Phổ ESI-MS: 446,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7,88 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,84-7,82 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,13 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,89-2,86 (m, 2H), 2,32-2,28 (m, 1H), 2,11-2,07 (m, 2H), 1,88-1,78 (m, 4H), 1,26 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

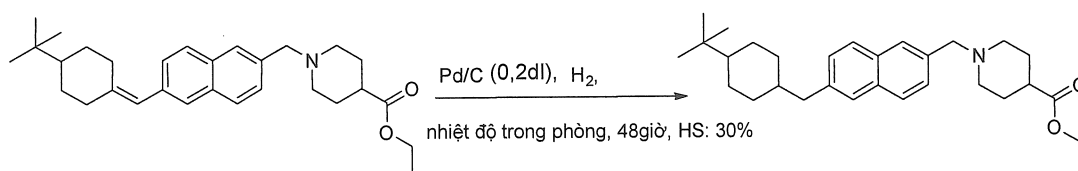
Ví dụ tham chiếu 113: Etyl 1-((6-((4-(tert-butyl)xyclohexyliden)metyl)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



Cho các chất etyl 1-((6-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat (500mg, 1,12mmol), 1-(tert-butyl)-4-metylenxyclohexan (340mg, 2,24mmol, 2 đương lượng), K_2CO_3 (309mg, 2,24mmol, 2 đương lượng), Xantphos (130mg, 0,22mmol, 0,2 đương lượng), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (25mg, 0,11mmol, 0,1 đương lượng) và NMP (2ml) vào ống đóng kín. Xối rửa hỗn hợp này bằng N_2 trong 5 phút. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120°C trong 12 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat (20ml) và rửa bằng nước (5mlx3). Loại bỏ dung môi hữu cơ trong chân không và tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel (ete dầu mỏ: etyl axetat =

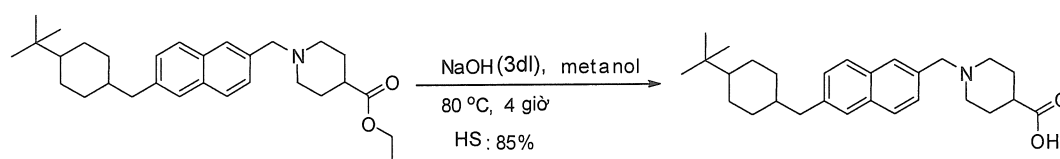
2:1) để thu được etyl 1-((6-((4-(tert-butyl)xyclohexyliden)metyl)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat (180mg, hiệu suất: 35%) là chất rắn màu vàng. Phổ ESI-MS (M+1)⁺: 448,3. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7,76-7,73 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,13 (q, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,92-2,89 (m, 2H), 2,30-2,25 (m, 2H), 2,08-2,05 (m, 2H), 1,94-1,77 (m, 8H), 1,60 (br, 2H), 1,26-1,23 (m, 5H), 0,87 (s, 9H).

Ví dụ tham chiếu 114: Etyl 1-((6-((4-(tert-butyl)xyclohexyl)metyl)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



Cho vào bình đáy tròn dung tích 100ml các chất etyl 1-((6-((4-(tert-butyl)xyclohexyliden)metyl)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat (200mg, 0,45mmol), Pd/C (20%, 20mg) và THF (30ml). Xối rửa hỗn hợp phản ứng 3 lần bằng khí hydro và khuấy trong 48 giờ trong môi trường khí H₂. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô đặc dịch lọc trong chân không để tạo ra hợp chất mong muốn là etyl 1-((6-((4-(tert-butyl)xyclohexyl)metyl)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat là dầu màu đỏ tía (150mg, hiệu suất: 30%). Phổ ESI-MS (M+1)⁺: 450,3.

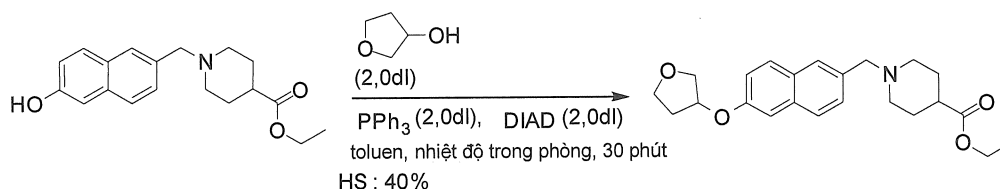
Ví dụ tham chiếu 115: Axit 1-((6-((4-(tert-butyl)xyclohexyl)metyl)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic



Cho NaOH (68mg, 1,7mmol, 5,0 đương lượng) và H₂O (0,5ml) vào dung dịch chứa etyl 1-((6-((4-(tert-butyl)xyclohexyl)metyl)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat (150mg, 0,33mmol) trong MeOH (5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 4 giờ. Điều chỉnh độ pH của dung dịch thành 6 bằng HCl 3N. Lọc hỗn hợp và tinh chế chất rắn màu vàng bằng sắc ký HPLC điều chế (CH₃CN: H₂O/TFA 0,05%= 0-95%) để tạo ra sản phẩm mong muốn là axit 1-((6-((4-(tert-butyl)xyclohexyl)metyl)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic (120mg, 85%). Phổ ESI-MS (M+1)⁺: 422,3. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 7,89 (s, 1H), 7,84~7,81

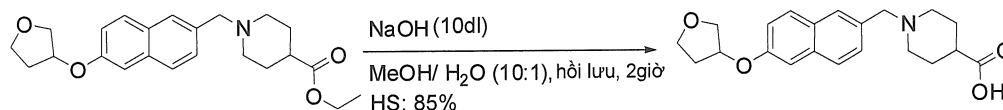
(m, 1H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,58 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,35~7,32 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,50~3,46 (m, 2H), 3,22-3,20 (m, 2H), 2,77-2,75 (m, 1H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,15-2,11 (m, 2H), 1,91 (br, 1H), 1,75-1,66 (m, 3H), 1,56-1,25 (m, 6H), 1,00-0,88 (m, 2H), 0,81 (s, 9H). HPLC: 96,20%

Ví dụ tham chiếu 116: Etyl 1-((6-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



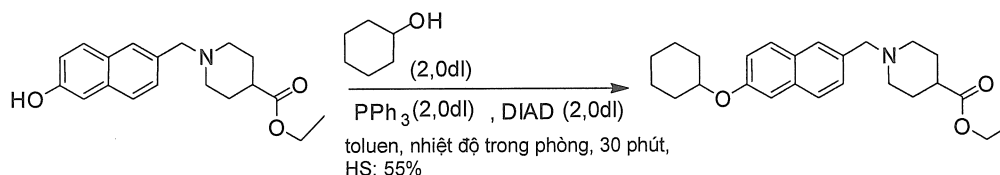
Quy trình điều chế etyl 1-((6-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat giống như quy trình điều chế etyl 1-((6-((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat. 150mg, dầu màu vàng, hiệu suất: 40%. Phổ ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 384,2, ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7,65-7,60 (m, 3H), 7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,93-4,91 (m, 1H), 4,89-4,85 (m, 2H), 4,03-3,98 (m, 5H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,84-2,81 (m, 2H), 2,22-2,15 (m, 3H), 2,02-1,98 (m, 3H), 1,80-1,70 (m, 4H).

Ví dụ tham chiếu 117: Axit 1-((6-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic



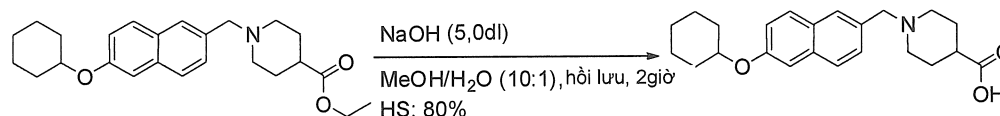
Quy trình điều chế axit 1-((6-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic. 100mg, chất rắn màu vàng nhạt, hiệu suất: 85%. Phổ ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 356,1, HPLC: 100,0%. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 7,94 (s, 1H), 7,89-7,83 (m, 2H), 7,43 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,20 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 5,17-5,14 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,04-3,99 (m, 3H), 3,92-3,89 (m, 1H), 3,52-3,50 (m, 2H), 3,15-3,12 (m, 2H), 2,68-2,65 (m, 1H), 2,34-2,30 (m, 1H), 2,18-2,14 (m, 3H), 2,00-1,94 (m, 2H).

Ví dụ tham chiếu 118: Etyl 1-((6-(xyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



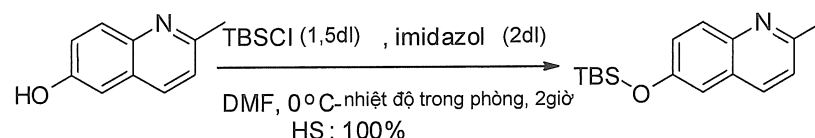
Quy trình điều chế ethyl 1-((6-(xyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat giống như quy trình điều chế ethyl 1-((6-((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat. 200mg, chất rắn màu vàng, hiệu suất: 55%. Phổ ESI-MS ($M+H$)⁺: 396,1. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 7,72-7,65 (m, 3H), 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,16-7,13 (m, 2H), 4,41-4,39 (m, 1H), 4,13 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,92-2,89 (m, 2H), 2,31-2,29 (m, 2H), 2,09-2,06 (m, 4H), 1,91-1,78 (m, 7H), 1,64-1,56 (m, 4H), 1,27-1,25 (m, 3H).

Ví dụ tham chiếu 119: Axit 1-((6-(xyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic



Quy trình điều chế axit 1-((6-(xyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic. 130mg, chất rắn màu vàng nhạt, hiệu suất: 80%. Phổ ESI-MS ($M+H$)⁺: 368,3, HPLC: 99,06%. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 7,92 (s, 1H), 7,88-7,82 (m, 2H), 7,50 (dd, $J = 8,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,21 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 4,52-4,51 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,57-3,55 (m, 2H), 3,12-3,09 (m, 2H), 2,67-2,64 (m, 1H), 2,22-2,19 (m, 2H), 2,08-2,04 (m, 2H), 1,86-1,84 (m, 3H), 1,57-1,37 (m, 7H).

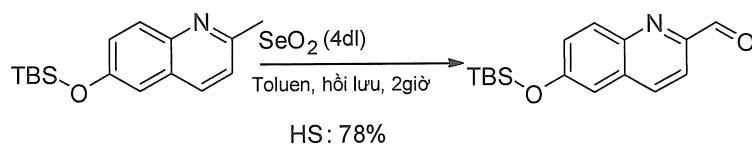
Ví dụ tham chiếu 120: 6-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-metylquinolin



Cho TBSCl (9g, 60mmol, 1,5 đương lượng) vào dung dịch chứa 2-metylquinolin-6-ol (6,36g, 40mmol) và imidazol (5,44g, 80mmol, 2 đương lượng) trong DMF (100ml) ở 0°C. Sau đó làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat (200ml), rửa bằng

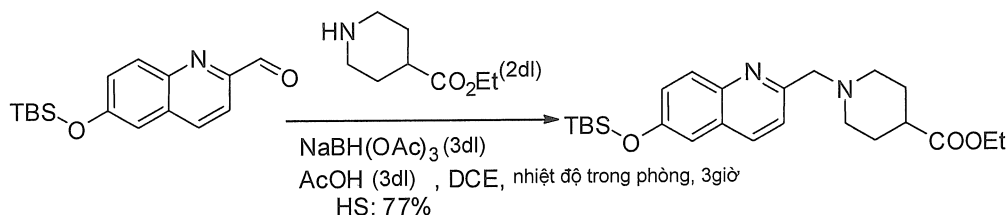
H₂O (2x200ml) và nước muối (200ml). Làm khô lớp hữu cơ đã được gộp lại (Na₂SO₄) và cô đặc để thu được sản phẩm thô 6-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylquinolin là chất rắn màu vàng (14g, hiệu suất: 100%). Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 274,2, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7,94-7,92 (m, 2H), 7,26 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 2,73 (s, 3H), 1,05 (s, 9H), 0,28 (s, 6H).

Ví dụ tham chiếu 121: 6-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)quinolin-2-carbaldehyt



Khuấy hồi lưu hỗn hợp chứa 6-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylquinolin (6,5g, 23,8mmol) và SeO₂ (11g, 95,2mmol, 4 đương lượng) trong toluen (100ml) trong 2 giờ trong môi trường khí N₂. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp và cô đặc dịch lọc để thu được 6-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)quinolin-2-carbaldehyt là chất rắn màu vàng (5,3g, hiệu suất: 78%) sử dụng ngay sản phẩm này cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 288,2, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 10,19 (s, 1H), 8,15-8,13 (m, 2H), 7,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 1,03 (s, 9H), 0,30 (s, 6H).

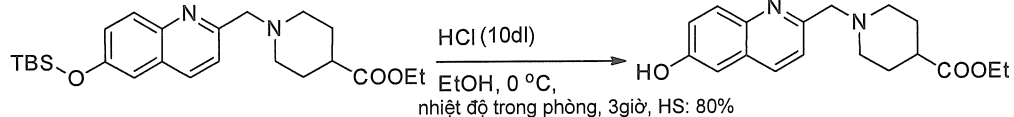
Ví dụ tham chiếu 122: Ethyl 1-((6-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylat



Khuấy 6-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)quinolin-2-carbaldehyt (5,74g, 20mmol), AcOH (3,6g, 60mmol, 3 đương lượng) và ethyl 4-piperidinecarboxylat (6,28g, 40mmol, 2 đương lượng) trong DCE (100ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó thêm NaBH(OAc)₃ (12,7g, 60mmol, 3 đương lượng) vào hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ. Làm lạnh đột ngột hỗn hợp phản ứng bằng nước (300ml), và điều chỉnh độ pH = 8 bằng dung dịch nước NH₃ đậm đặc. Sau đó chiết hỗn hợp bằng DCM (3x400ml). Rửa lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (300ml), (Na₂SO₄) khan và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký silicagel (PE: EA = 4:1) để thu được

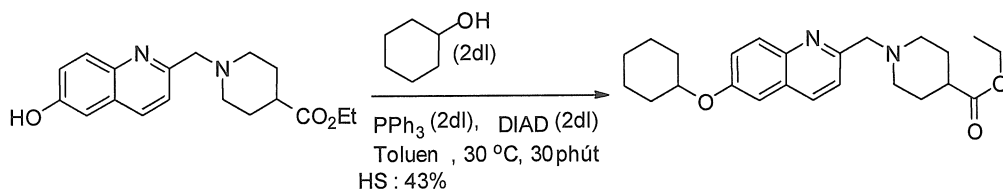
ethyl 1-((6-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylat là dầu màu vàng (6,65g, hiệu suất: 77%). Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 429,3. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,12 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,92-2,89 (m, 2H), 2,30-2,25 (m, 1H), 2,20-2,15 (m, 2H), 1,91-1,79 (m, 4H), 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,02 (s, 9H), 0,25 (s, 6H).

Ví dụ tham chiếu 123: Etyl 1-((6-hydroxyquinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylat



Cho từng giọt HCl (13ml) đặc vào dung dịch chứa ethyl 1-((6-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylat (6,5g, 15,2mmol) trong etanol (100ml) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Trung hòa hỗn hợp bằng NaHCO₃ bão hòa và loại bỏ dung môi. Sau đó chiết hỗn hợp bằng DCM (3x30ml). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (30ml), làm khô bằng Na₂SO₄ và cô đặc để thu được sản phẩm thô ethyl 1-((6-hydroxyquinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylat là chất rắn màu trắng (3,9g, hiệu suất: 80%). Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 315,2, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,11 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,93-2,90 (m, 2H), 2,28-2,16 (m, 3H), 1,89-1,76 (m, 4H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

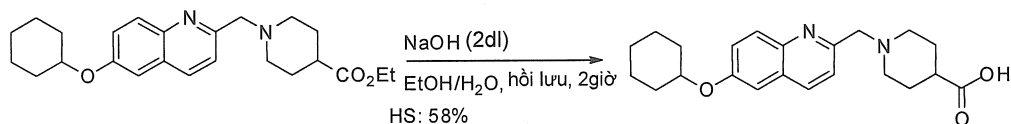
Ví dụ tham chiếu 124: Tổng hợp ethyl 1-((6-(xyclohexyloxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylat



Cho vào bình đáy tròn dung tích 25ml các chất ethyl 1-((6-hydroxyquinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylat (314mg, 0,1mmol), xyclohexanol (200mg, 0,2mmol, 2 đương lượng), PPh₃ (562mg, 0,2mmol, 2 đương lượng) và toluen khô (0,5ml) trong môi trường khí N₂. Sau đó thêm nhanh DIAD (404mg, 0,2mmol, 2 đương lượng) vào trong một lần ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 30°C trong 30 phút.

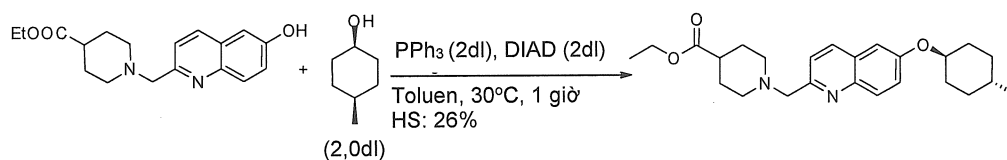
Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (PE: EA = 4:1) để thu được ethyl 1-((6-(xyclohexyloxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylat (168mg, hiệu suất: 43%) là dầu màu vàng nhạt. Phổ ESI-MS ($M+H$)⁺: 397,2, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,33 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,43-4,37 (m, 1H), 4,13 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,93-2,89 (m, 2H), 2,08-2,03 (m, 3H), 1,87-1,82 (m, 4H), 1,63-1,55 (m, 5H), 1,46-1,26 (m, 5H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ví dụ tham chiếu 125: Axit 1-((6-(xyclohexyloxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylic



Hòa tan ethyl 1-((6-(xyclohexyloxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylat (117mg, 0,30mmol) trong EtOH (5ml). Thêm NaOH (24mg, 0,60mmol, 2 đương lượng) vào trong một lần ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hồi lưu hỗn hợp trong 2 giờ. Loại bỏ dung môi và hòa tan phần cặn trong H₂O (3ml) và điều chỉnh độ pH = 7 bằng HCl (1 M). Gôm kết tủa lại và làm khô trong môi trường chân không để thu được axit 1-((6-(xyclohexyloxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylic (40mg, hiệu suất: 58%) là chất rắn màu trắng. Phổ ESI-MS ($M+H$)⁺: 369,2, HPLC: 97,89%. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 8,18 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,45-4,40 (m, 1H), 3,56-3,52 (m, 2H), 3,23-3,20 (m, 2H), 2,65-2,62 (m, 1H), 2,16-2,11 (m, 2H), 2,00-1,93 (m, 4H), 1,75-1,71 (m, 2H), 1,53-1,23 (m, 6H).

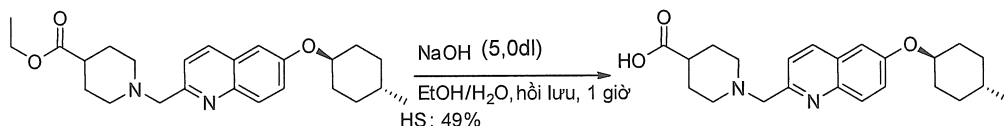
Ví dụ tham chiếu 126: Ethyl 1-((6-((trans-4-metylxyclohexyl)oxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylat



Quy trình điều chế ethyl 1-((6-((trans-4-metylxyclohexyl)oxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylat giống như quy trình điều chế ethyl 1-((6-(xyclohexyloxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylat, 175mg, là chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 26%, Phổ ESI-MS ($M+H$)⁺: 411,2, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ :

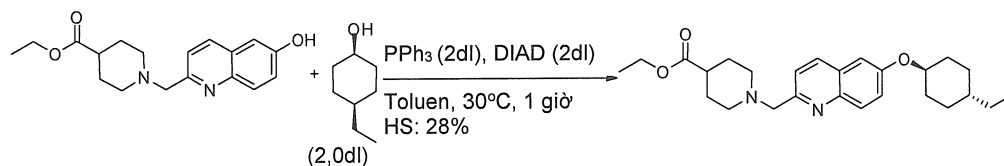
7,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,09-4,01 (m, 1H), 3,87 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,65-2,63 (m, 2H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,96-1,88 (m, 4H), 1,65-1,54 (m, 6H), 1,25-1,19 (m, 3H), 0,99 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,86-0,83 (m, 2H), 0,68 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

Ví dụ tham chiếu 127: Axit 1-((6-((trans-4-metylxcyclohexyl)oxy)quinolin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic



Quy trình điều chế axit 1-((6-((trans-4-metylxcyclohexyl)oxy)quinolin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-(xyclohexyloxy)quinolin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic, 80mg, là chất rắn màu vàng. Hiệu suất: 49%, Phổ ESI-MS ($M+H$)⁺: 383,2, HPLC: 100%. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 8,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,47-4,39 (m, 1H), 3,66-3,63 (m, 2H), 3,34-3,28 (m, 2H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,27-2,20 (m, 4H), 2,11-2,08 (m, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H), 1,51-1,44 (m, 3H), 1,24-1,14 (m, 2H), 0,97 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

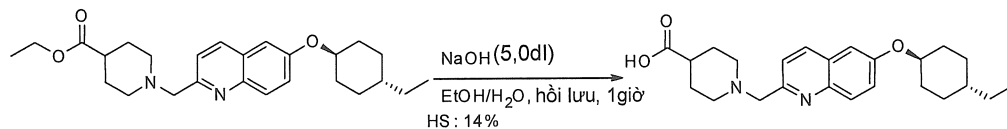
Ví dụ tham chiếu 128: Etyl 1-((6-((trans-4-etylxcyclohexyl)oxy)quinolin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



Quy trình điều chế etyl 1-((6-((trans-4-etylxcyclohexyl)oxy)quinolin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat giống như quy trình điều chế etyl 1-((6-(xyclohexyloxy)quinolin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat, 270mg, là dầu màu vàng. Hiệu suất: 28%, Phổ ESI-MS ($M+H$)⁺: 425,2, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 7,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 9,2, 3,2$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,06-3,99 (m, 1H), 3,87 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,51

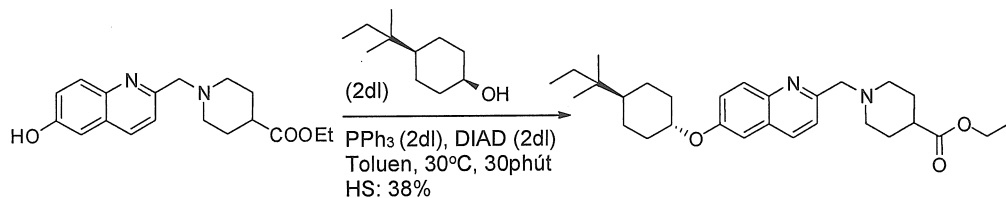
(s, 2H), 2,66-2,63 (m, 2H), 2,09-1,87 (m, 5H), 1,65-1,50 (m, 6H), 1,26-1,16 (m, 2H), 1,04-0,96 (m, 6H), 0,85-0,75 (m, 2H), 0,65 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ví dụ tham chiếu 129: Axit 1-((6-((trans-4-ethylxyclohexyl)oxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylic



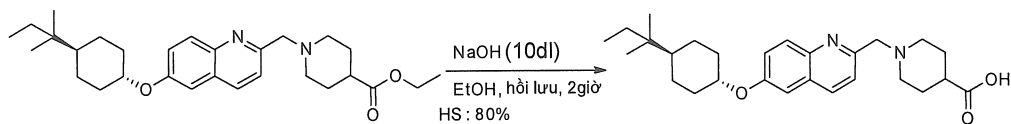
Quy trình điều chế axit 1-((6-((trans-4-ethylxyclohexyl)oxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-(xyclohexyloxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylic, 19mg, là chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 14%, Phổ ESI-MS ($M+H$)⁺: 397,2, HPLC: 100%. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 8,27 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,31 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,78-4,76 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,66-3,63 (m, 2H), 3,34-3,31 (m, 2H), 2,76-2,74 (m, 1H), 2,27-2,22 (m, 2H), 2,10-2,06 (m, 4H), 1,71-1,59 (m, 4H), 1,43-1,40 (m, 2H), 1,32-1,30 (m, 3H), 0,93 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Ví dụ tham chiếu 130: Etyl 1-((6-((trans-4-(tert-pentyl)xyclohexyl)oxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylat



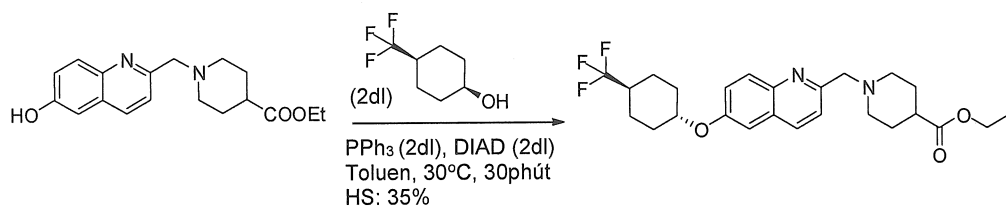
Quy trình điều chế etyl 1-((6-((trans-4-(tert-pentyl)xyclohexyl)oxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylat giống như quy trình điều chế etyl 1-((6-(xyclohexyloxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylat, 180mg, là dầu màu vàng. Hiệu suất: 38%. Phổ ESI-MS ($M+H$)⁺: 467,3. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 7,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,25 (dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,23-4,15 (m, 1H), 4,06 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,85-2,82 (m, 2H), 2,22-2,19 (m, 3H), 2,10-2,06 (m, 1H), 1,79-1,75 (m, 5H), 1,58-1,55 (m, 1H), 1,39-1,36 (m, 2H), 1,22-1,17 (m, 9H), 0,77-0,75 (m, 9H).

Ví dụ tham chiếu 131: Axit 1-((6-((trans-4-(tert-pentyl)xyclohexyl)oxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylic



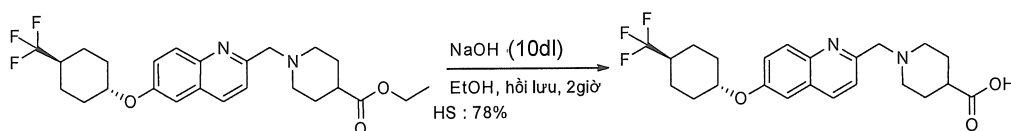
Quy trình điều chế axit 1-((6-((trans-4-(tert-pentyl)xylohexyl)oxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-(xylohexyloxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic, 130mg, là chất rắn màu vàng. Hiệu suất: 80%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 439,4, HPLC: 99,08%. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 8,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,39-4,36 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,25-3,22 (m, 2H), 2,71-2,66 (m, 2H), 2,32-2,26 (m, 3H), 2,01-1,96 (m, 2H), 1,91-1,84 (m, 5H), 1,31-1,24 (m, 6H), 0,85-0,84 (m, 9H).

Ví dụ tham chiếu 132: Ethyl 1-((6-((trans-4-(triflometyl)xylohexyl)oxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylat



Quy trình điều chế ethyl 1-((6-((trans-4-(triflometyl)xylohexyl)oxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylat giống như quy trình điều chế ethyl 1-((6-(xylohexyloxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylat, 150mg, dầu màu vàng. Hiệu suất: 35%, Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 465,2, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,26-4,25 (m, 1H), 4,06 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,84-2,83 (m, 2H), 2,28-2,27 (m, 3H), 2,10-2,04 (m, 6H), 1,81-1,74 (m, 4H), 1,47-1,43 (m, 3H), 1,18 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

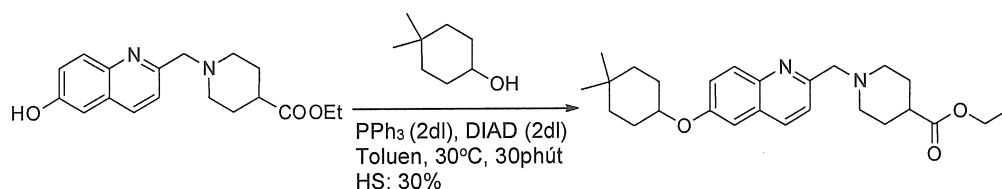
Ví dụ tham chiếu 133: Axit 1-((6-((trans-4-(triflometyl)xylohexyl)oxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic



Quy trình điều chế axit 1-((6-((trans-4-(triflometyl)xylohexyl)oxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-

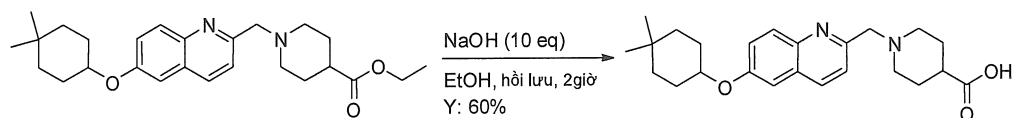
(xyclohexyloxy)quinolin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic, 100mg, là chất rắn màu vàng. Hiệu suất: 78%, Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 437,3, HPLC: 98,94%. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 8,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,48-4,44 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,18-3,15 (m, 2H), 2,60-2,55 (m, 2H), 2,33-2,29 (m, 4H), 2,06-2,02 (m, 4H), 1,90-1,85 (m, 2H), 1,59-1,48 (m, 4H).

Ví dụ tham chiếu 134: Etyl 1-((6-((4,4-dimetylxyclohexyl)oxy)quinolin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



Quy trình điều chế etyl 1-((6-((4,4-dimetylxyclohexyl)oxy)quinolin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat giống như quy trình điều chế etyl 1-((6-(xyclohexyloxy)quinolin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat, 170mg, chất rắn màu vàng. Hiệu suất: 30%, Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 425,3. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 4,06 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,85-2,82 (m, 2H), 2,24-2,22 (m, 1H), 2,11-2,09 (m, 2H), 1,85-1,66 (m, 8H), 1,50-1,47 (m, 2H), 1,28-1,24 (m, 2H), 1,18 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

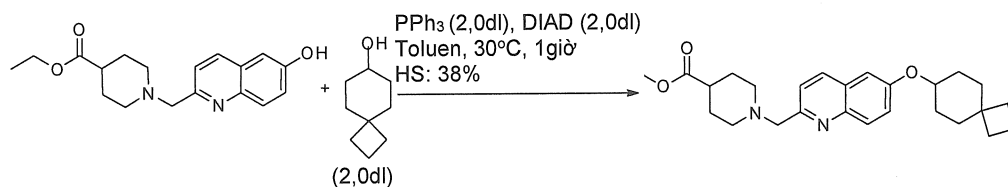
Ví dụ tham chiếu 135: Axit 1-((6-((4,4-dimetylxyclohexyl)oxy)quinolin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic



Quy trình điều chế axit 1-((6-((4,4-dimetylxyclohexyl)oxy)quinolin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-(xyclohexyloxy)quinolin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic, 100mg, là dầu màu vàng. Hiệu suất: 60%, Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 397,3, HPLC: 98,99%. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 8,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,52-4,40 (m,

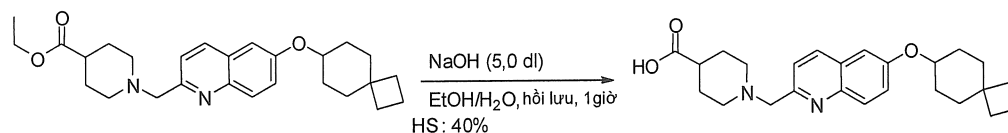
¹H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,22-3,18 (m, 2H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,17-2,12 (m, 2H), 2,03-1,98 (m, 2H), 1,89-1,85 (m, 2H), 1,67-1,62 (m, 2H), 1,49-1,45 (m, 2H), 1,31-1,28 (m, 2H), 0,91 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Ví dụ tham chiếu 136: Etyl 1-((6-(spiro[3.5]nonan-7-yloxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylat



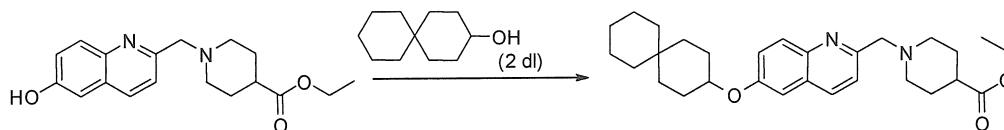
Quy trình điều chế etyl 1-((6-(spiro[3.5]nonan-7-yloxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylat giống như quy trình điều chế etyl 1-((6-(xyclohexyloxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylat, 200mg, là chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 38%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 437,2,

Ví dụ tham chiếu 137: Axit 1-((6-(spiro[3.5]nonan-7-yloxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylic



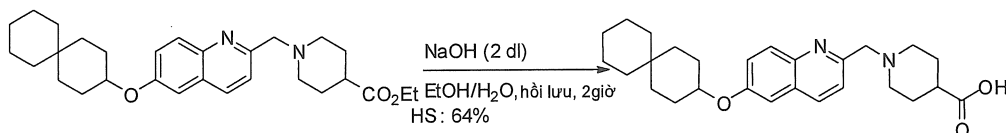
Quy trình điều chế axit 1-((6-(spiro[3.5]nonan-7-yloxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-(xyclohexyloxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylic, 75mg, là chất rắn màu vàng nhạt, hiệu suất: 40%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 409,3, HPLC: 100%. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 8,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,51-4,49 (m, 1H), 3,65-3,62 (m, 2H), 3,31-3,28 (m, 2H), 2,73-2,71 (m, 1H), 2,25-2,07 (m, 4H), 1,91-1,80 (m, 10H), 1,64-1,54 (m, 2H), 1,52-1,49 (m, 2H).

Ví dụ tham chiếu 138: Etyl 1-((6-(spiro[5.5]undecan-3-yloxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylat



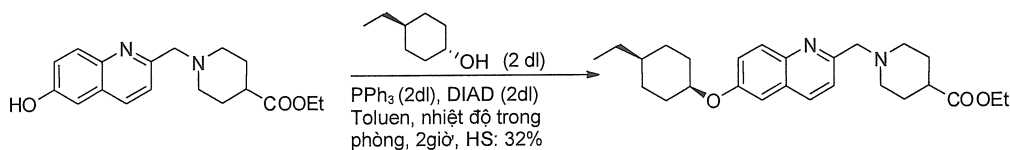
Quy trình điều chế ethyl 1-((6-(spiro[5.5]undecan-3-yloxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylat giống như quy trình điều chế ethyl 1-((6-(xyclohexyloxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylat, 300mg, là dầu màu vàng nhạt. Hiệu suất: 65%. Phổ ESI-MS (M+1)⁺: 464,3.

Ví dụ tham chiếu 139: Axit 1-((6-(spiro[5.5]undecan-3-yloxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic



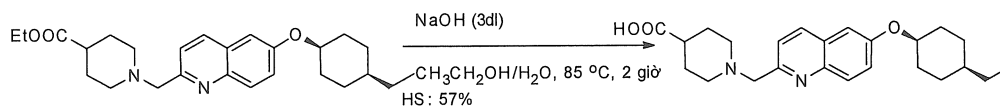
Quy trình điều chế axit 1-((6-(spiro[5.5]undecan-3-yloxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-(xyclohexyloxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic, 60mg, là chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 64%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 437,2, HPLC: 98,17%. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 8,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,65-4,60 (m, 1H), 3,75-3,71 (m, 2H), 3,46-3,42 (m, 2H), 2,89-2,84 (m, 1H), 2,41-2,37 (m, 2H), 2,29-2,21 (m, 2H), 2,10-2,04 (m, 2H), 1,90-1,83 (m, 4H), 1,60-1,56 (m, 8H), 1,48-1,42 (m, 4H).

Ví dụ tham chiếu 140: Ethyl 1-((6-((cis-4-ethylxyclohexyl)oxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylat



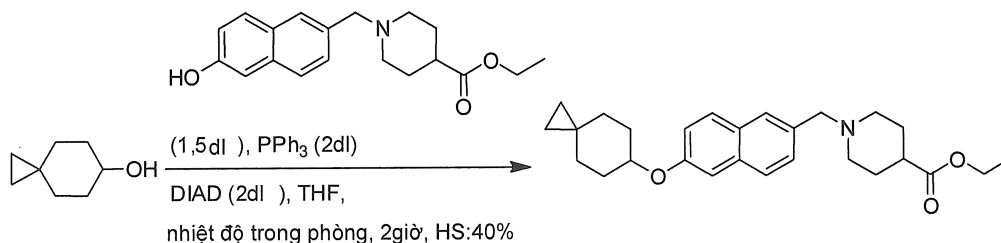
Quy trình điều chế ethyl 1-((6-((cis-4-ethylxyclohexyl)oxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylat giống như quy trình điều chế ethyl 1-((6-(xyclohexyloxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylat, 129mg, là dầu màu vàng nhạt. Hiệu suất: 32%. Phổ ESI-MS (M+1)⁺: 425,3. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 7,93-7,86 (m, 2H), 7,50-7,49 (m, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,60-4,58 (m, 1H), 4,06 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,84-2,82 (m, 2H), 2,24-2,23 (m, 1H), 2,10-1,97 (m, 4H), 1,81-1,72 (m, 3H), 1,58-1,47 (m, 5H), 1,40-1,33 (m, 2H), 1,30-1,20 (m, 3H), 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,84 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ví dụ tham chiếu 141: Axit 1-((6-((cis-4-ethylxyclohexyl)oxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic



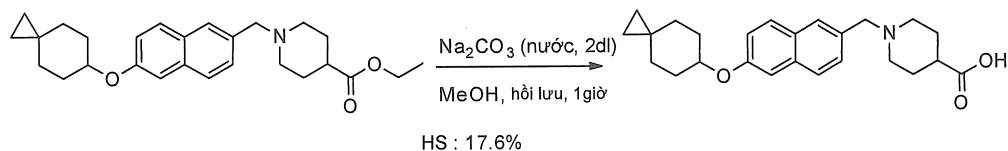
Quy trình điều chế axit 1-((6-((cis-4-ethylxyclohexyl)oxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-(xyclohexyloxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic, 69mg, là chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 57%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 397,2, HPLC: 99,65%. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 8,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,78-4,76 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,39-3,35 (m, 2H), 2,89-2,87 (m, 2H), 2,44-2,38 (m, 1H), 2,11-2,04 (m, 4H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,72-1,60 (m, 4H), 1,47-1,42 (m, 2H), 1,39-1,30 (m, 3H), 0,94 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ví dụ tham chiếu 142: Etyl 1-((6-(spiro[2.5]octan-6-yloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylat



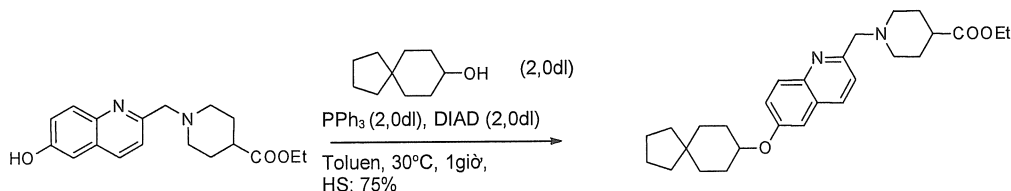
Quy trình điều chế etyl 1-((6-(spiro[2.5]octan-6-yloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylat giống như quy trình điều chế etyl 1-((6-((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylat, là dầu màu vàng, 550mg, hiệu suất: 40%. Phổ ESI-MS (M+1)⁺: 422,2, ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 7,73-7,61 (m, 3H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,55-4,51 (m, 1H), 3,99 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,73-2,70 (m, 2H), 2,27-2,20 (m, 1H), 1,98-1,92 (m, 4H), 1,74-1,71 (m, 2H), 1,63-1,45 (m, 6H), 1,30-1,21 (m, 5H), 0,28-0,18 (m, 4H).

Ví dụ tham chiếu 143: Axit 1-((6-(spiro[2.5]octan-6-yloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic



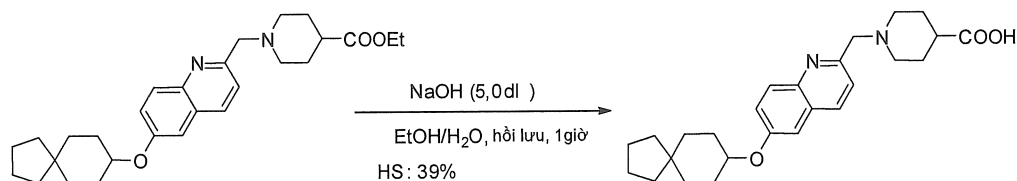
Quy trình điều chế axit 1-((6-(spiro[2.5]octan-6-yloxy)naphthalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylic, là dầu màu vàng, 550mg, hiệu suất: 17,6%. Phổ ESI-MS (M+1)⁺: 394,1, HPLC: 100%. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 7,77-7,72 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 4,61-4,57 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,76-2,73 (m, 2H), 2,01-1,92 (m, 5H), 1,73-1,50 (m, 8H), 1,30-1,27 (m, 2H), 0,34-0,23 (m, 4H).

Ví dụ tham chiếu 144: Etyl 1-((6-(spiro[4.5]decan-8-yloxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylat



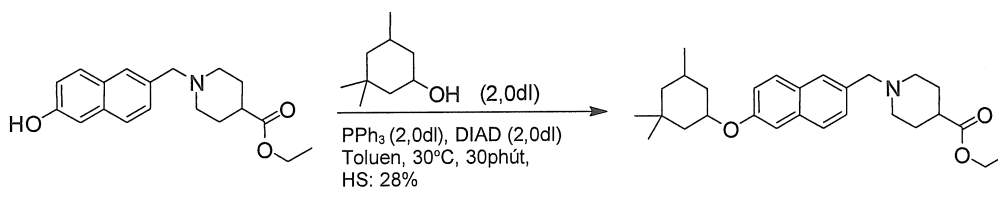
Quy trình điều chế etyl 1-((6-(spiro[4.5]decan-8-yloxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylat giống như quy trình điều chế etyl 1-((6-(xyclohexyloxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylat, 380mg, là chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 75%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 451,1. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 9,6, 3,2 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,42-4,37 (m, 1H), 4,13 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,91-2,88 (m, 2H), 2,33-2,28 (m, 1H), 2,19-2,14 (m, 2H), 2,00-1,79 (m, 6H), 1,71-1,60 (m, 7H), 1,50-1,38 (m, 6H), 1,26-1,24 (m, 4H).

Ví dụ tham chiếu 145: Axit 1-((6-(spiro[4.5]decan-8-yloxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylic



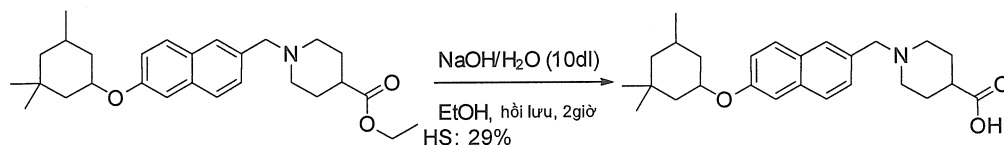
Quy trình điều chế axit 1-((6-(spiro[4.5]decan-8-yloxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-(xyclohexyloxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic, 138mg, là chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 39%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 423,1. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 8,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,45-4,40 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,24-3,21 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,32-2,25 (m, 1H), 1,97-1,79 (m, 6H), 1,65-1,51 (m, 8H), 1,44-1,32 (m, 6H).

Ví dụ tham chiếu 146: Etyl 1-((6-((3,3,5-trimethylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylat



Quy trình điều chế etyl 1-((6-((3,3,5-trimethylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylat giống như quy trình điều chế etyl 1-((6-((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylat, 122mg, là dầu màu vàng, hiệu suất: 28%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 438,3. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7,72-7,67 (m, 3H), 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,14-7,10 (m, 2H), 4,56-4,51 (m, 1H), 4,13 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,92-2,90 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,07-1,79 (m, 8H), 1,64-1,61 (m, 3H), 1,44-1,40 (m, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,96 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,96-0,86 (m, 1H).

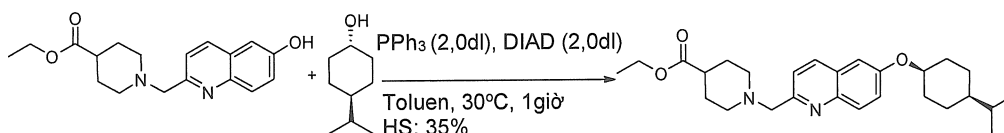
Ví dụ tham chiếu 147: Axit 1-((6-((3,3,5-trimethylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic



Quy trình điều chế axit 1-((6-((3,3,5-trimethylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic, 32mg, là chất rắn màu vàng, hiệu suất: 29%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 410,3, HPLC: 98,56%. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 7,90 (s, 1H), 7,85-7,79 (m, 2H), 7,48 (dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz, 1H),

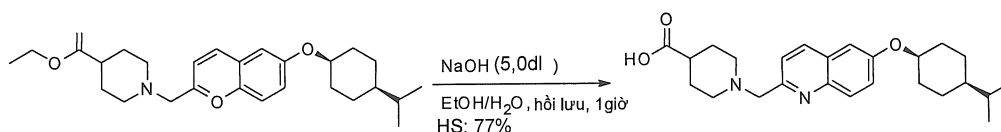
7,26 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 4,65-4,60 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,47-3,44 (m, 2H), 3,14-3,10 (m, 2H), 2,63-2,61 (m, 1H), 2,21-2,13 (m, 3H), 1,95-1,82 (m, 4H), 1,43-1,40 (m, 1H), 1,23-1,20 (m, 1H), 1,06 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,95 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,93-0,84 (m, 2H).

Ví dụ tham chiếu 148: Etyl 1-((6-((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)quinolin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



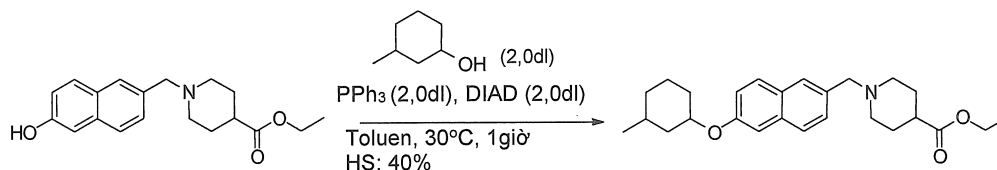
Quy trình điều chế etyl 1-((6-((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)quinolin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat giống như quy trình điều chế etyl 1-((6-(xyclohexyloxy)quinolin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat, 180mg, là chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 35%, Phổ ESI-MS ($M+H$)⁺: 439,2, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 7,72 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,42-4,38 (m, 1H), 3,87 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,65-2,62 (m, 2H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,93-1,88 (m, 4H), 1,62-1,53 (m, 4H), 1,31-1,21 (m, 7H), 0,99 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 0,89-0,77 (m, 1H), 0,64 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

Ví dụ tham chiếu 149: Axit 1-((6-((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)quinolin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic



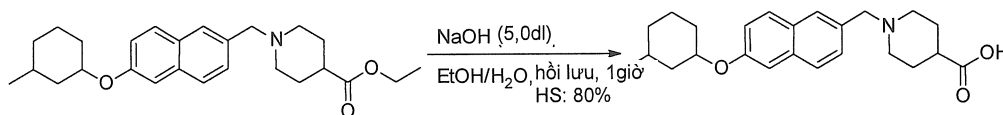
Quy trình điều chế axit 1-((6-((cis-4-isopropylxyclohexyl)oxy)quinolin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-(xyclohexyloxy)quinolin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic, 130mg, là chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 77%, Phổ ESI-MS ($M+H$)⁺: 411,3, HPLC: 100%. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 8,27 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,31 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,77-4,76 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,63-3,60 (m, 2H), 3,28-3,20 (m, 2H), 2,74-2,67 (m, 1H), 2,24-2,06 (m, 6H), 1,69-1,44 (m, 7H), 1,24-1,16 (m, 1H), 0,91 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

Ví dụ tham chiếu 150: Etyl 1-((6-((3-metylxcyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



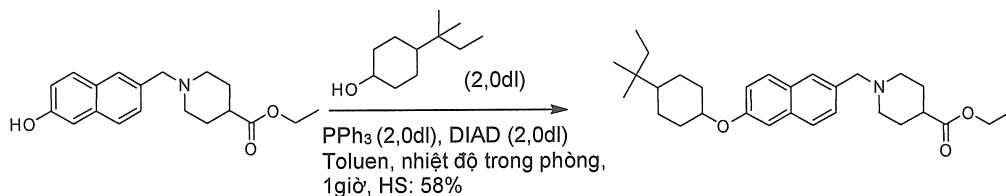
Quy trình điều chế etyl 1-((6-((3-metylxcyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat giống như quy trình điều chế etyl 1-((6-((cis-4-phenylxcyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat, 30mg, là chất rắn màu vàng sẫm, hiệu suất: 40%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 410,3. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) (hỗn hợp của các chất đồng phân) δ: 7,70-7,62 (m, 3H), 7,41 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,15-7,13 (m, 2H), 4,79-4,76 (m, 0,6H), 4,46-4,38 (m, 0,4H), 4,11 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,90-2,87 (m, 2H), 2,30-2,18 (m, 2H), 2,06-2,01 (m, 3H), 1,89-1,67 (m, 7H), 1,57-1,34 (m, 3H), 1,25-1,23 (m, 4H), 0,97-0,88 (m, 3H).

Ví dụ tham chiếu 151: Axit 1-((6-((3-metylxcyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic



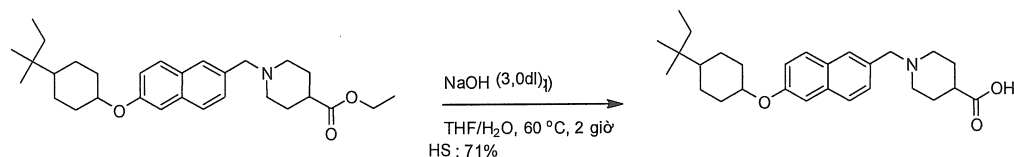
Quy trình điều chế axit 1-((6-((3-metylxcyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-((cis-4-phenylxcyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic, 10mg, là chất rắn màu trắng, hiệu suất: 80%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 382,3, HPLC: 100%. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) (hỗn hợp của các chất đồng phân) δ: 7,79-7,70 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,15-7,09 (m, 1H), 4,82-4,76 (m, 0,6H), 4,45-4,38 (m, 0,4H), 3,53 (s, 2H), 2,77-2,74 (m, 2H), 2,16-2,11 (m, 2H), 2,01-1,90 (m, 3H), 1,85-1,39 (m, 9H), 1,30-1,23 (m, 1H), 1,06-0,97 (m, 1H), 0,94-0,86 (m, 3H).

Ví dụ tham chiếu 152: Etyl 1-((6-((4-(tert-pentyl)xcyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



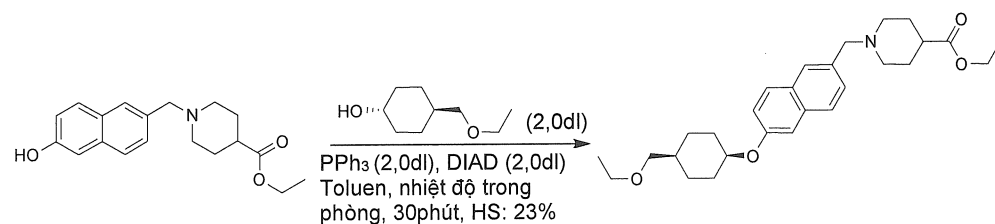
Quy trình điều chế ethyl 1-((6-((4-(tert-pentyl)xylohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylat giống như quy trình điều chế ethyl 1-((6-((cis-4-phenylxylohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylat, 45mg, là dầu màu vàng, hiệu suất: 58%. Phổ ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 466,3. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7,75-7,65 (m, 3H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 2H), 4,70-4,68 (m, 0,6H), 4,30-4,23 (m, 0,4H), 4,13 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,92-2,89 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 3H), 2,03-2,00 (m, 2H), 1,74-1,71 (m, 2H), 1,52-1,50 (m, 2H), 1,28-1,20 (m, 9H), 0,83-0,77 (m, 12H).

Ví dụ tham chiếu 153: Axit 1-((6-((4-(tert-pentyl)xylohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic



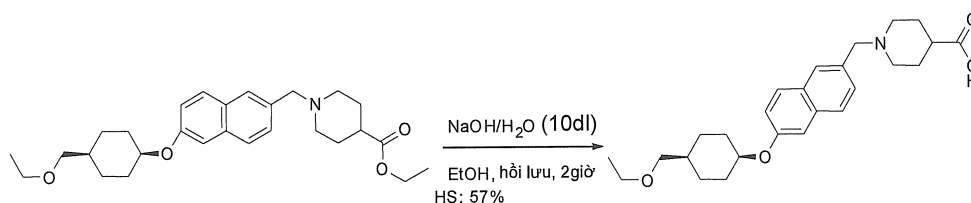
Quy trình điều chế axit 1-((6-((4-(tert-pentyl)xylohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-((cis-4-phenylxylohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic, 30mg, là chất rắn màu trắng, hiệu suất: 71%. Phổ ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 438,2, HPLC: 100%. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (hỗn hợp của các chất đồng phân) δ : 12,17 (s, 1H), 7,78-7,66 (m, 3H), 7,39-7,28 (m, 2H), 7,16-7,08 (m, 1H), 4,74-4,72 (m, 0,7H), 4,37-4,35 (m, 0,3H), 3,53 (s, 2H), 2,77-2,75 (m, 2H), 2,21-1,97 (m, 5H), 1,78-1,75 (m, 2H), 1,59-1,18 (m, 11H), 0,81-0,78 (m, 9H).

Ví dụ tham chiếu 154: Ethyl 1-((6-((cis-4-(ethoxymethyl)xylohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylat



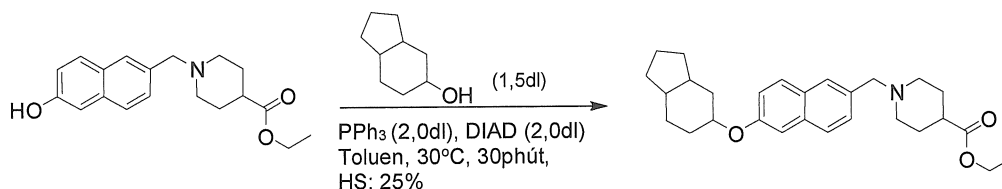
Quy trình điều chế ethyl 1-((6-((cis-4-(ethoxymethyl)xylohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylat giống như quy trình điều chế ethyl 1-((6-((cis-4-phenylxylohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylat, 110mg, là dầu màu vàng, hiệu suất: 23%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 454,3. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7,72-7,64 (m, 3H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,17-7,14 (m, 2H), 4,69-4,67 (m, 1H), 4,12 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,49 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,30 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,91-2,89 (m, 2H), 2,11-2,07 (m, 4H), 1,86-1,65 (m, 6H), 1,59-1,49 (m, 4H), 1,48-1,43 (m, 2H), 1,23-1,18 (m, 6H).

Ví dụ tham chiếu 155: Axit 1-((6-((cis-4-(ethoxymethyl)xylohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylic



Quy trình điều chế axit 1-((6-((cis-4-(ethoxymethyl)xylohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-((cis-4-phenylxylohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylic, 45mg, là chất rắn màu vàng, hiệu suất: 57%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 426,2, HPLC: 95,42%. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12,20 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,73-4,72 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,41 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,23 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,78-2,75 (m, 2H), 2,21-2,16 (m, 1H), 2,02-1,94 (m, 4H), 1,78-1,76 (m, 2H), 1,65-1,53 (m, 7H), 1,41-1,32 (m, 2H), 1,10 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

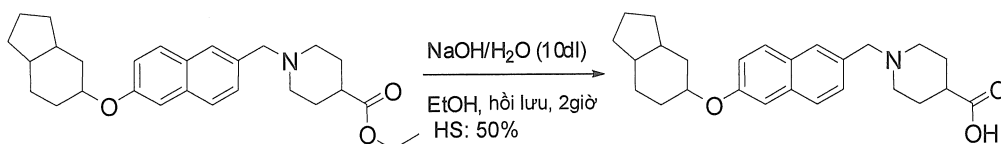
Ví dụ tham chiếu 156: Ethyl 1-((6-((octahydro-1H-inden-5-yl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylat



Quy trình điều chế ethyl 1-((6-((octahydro-1H-inden-5-yl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylat giống như quy trình điều chế ethyl 1-((6-((cis-4-phenylxylohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylat. 170mg, là dầu

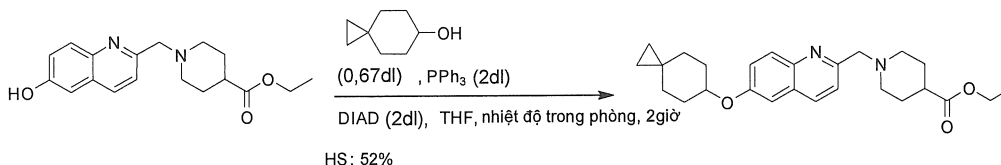
màu vàng, hiệu suất: 25%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 436,3. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7,72-7,65 (m, 3H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,15-7,11 (m, 2H), 4,61-4,55 (m, 0,4H), 4,37-4,30 (m, 0,6H), 4,13 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,92-2,90 (m, 2H), 2,29-2,23 (m, 1H), 2,05-1,88 (m, 8H), 1,82-1,58 (m, 12H), 1,25 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ví dụ tham chiếu 157: Axit 1-((6-((octahydro-1H-inden-5-yl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic



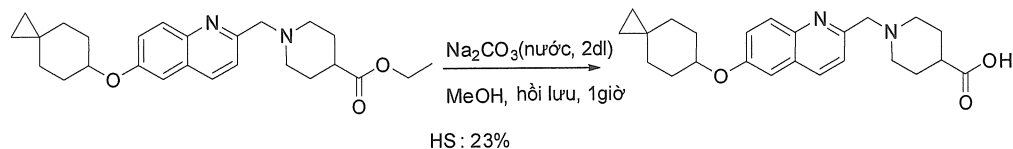
Quy trình điều chế axit 1-((6-((octahydro-1H-inden-5-yl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic. 80mg, chất rắn màu vàng nhạt, hiệu suất: 50%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 408,3, HPLC: 100,00%. ¹H NMR (400MHz, MeOD-*d*₄) δ: 7,81 (s, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,39 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,12-7,07 (m, 1H), 4,61-4,57 (m, 0,4H), 4,38-4,36 (0,6H), 4,32 (s, 2H), 3,43-3,38 (m, 2H), 3,07-3,00 (m, 2H), 2,57-2,53 (m, 1H), 2,07-1,82 (m, 8H), 1,71-1,53 (m, 4H), 1,42-1,26 (m, 6H).

Ví dụ tham chiếu 158: Etyl 1-((6-(spiro[2,5]octan-6-yloxy)quinolin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



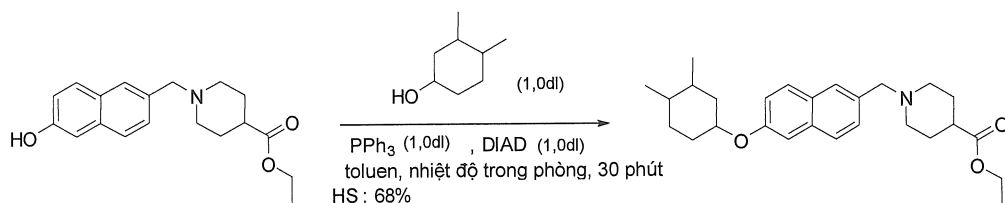
Quy trình điều chế etyl 1-((6-(spiro[2,5]octan-6-yloxy)quinolin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat giống như quy trình điều chế etyl 1-((6-(xyclohexyloxy)quinolin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat, 330mg, là chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 52%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 423,3. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,45-4,41 (m, 1H), 4,06 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,85-2,82 (m, 2H), 2,27-1,95 (m, 5H), 1,84-1,68 (m, 6H), 1,48-1,29 (m, 4H), 1,21-1,19 (m, 3H), 0,29-0,20 (m, 4H).

Ví dụ tham chiếu 159: Axit 1-((6-(spiro[2.5]octan-6-yloxy)quinolin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic



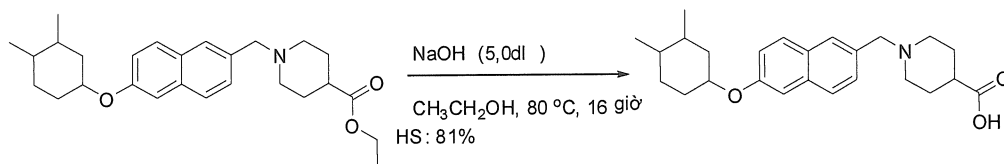
Quy trình điều chế axit 1-((6-(spiro[2.5]octan-6-yloxy)quinolin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-(xyclohexyloxy)quinolin-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic, 22mg, là chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 23%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 395,2, HPLC: 100%. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11,91 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,58-4,54 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,85-2,82 (m, 2H), 2,22-2,01 (m, 5H), 1,85-1,62 (m, 6H), 1,55-1,50 (m, 2H), 1,38-1,34 (m, 2H), 0,35-0,27 (m, 4H).

Ví dụ tham chiếu 160: Etyl 1-((6-((3,4-dimethylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



Quy trình điều chế etyl 1-((6-((3,4-dimethylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat giống như quy trình điều chế etyl 1-((6-((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat, 144mg, là dầu màu vàng, hiệu suất: 68%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 424,3.

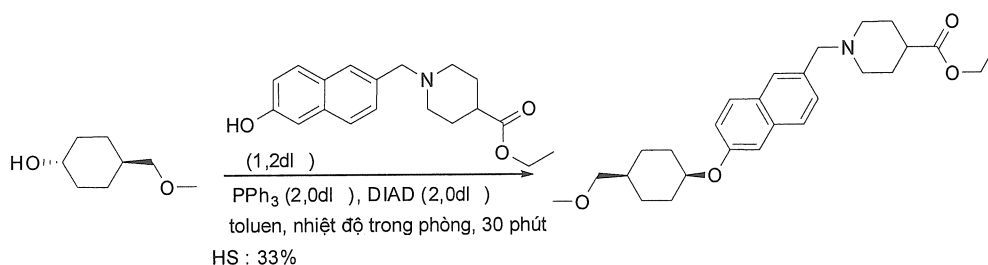
Ví dụ tham chiếu 161: Axit 1-((6-((3,4-dimethylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic



Quy trình điều chế axit 1-((6-((3,4-dimethylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic, 75mg, là chất rắn

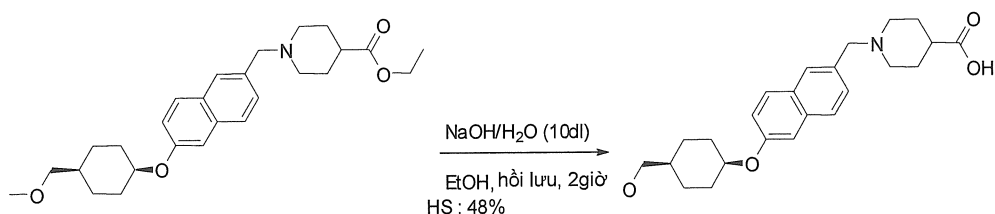
màu vàng, hiệu suất: 81%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 396,3, HPLC: 100%. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) (hỗn hợp của các chất đồng phân) δ: 12,05 (s, 1H), 7,89-7,71 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 4,80-4,76 (m, 0,6H), 4,66-4,62 (m, 0,1H), 4,44-4,40 (m, 0,3H), 3,54 (s, 2H), 2,78-2,75 (m, 2H), 2,22-2,16 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 3H), 1,79-1,76 (m, 3H), 1,61-1,25 (m, 7H), 1,12-1,04 (m, 1H), 0,93-0,85 (m, 6H).

Ví dụ tham chiếu 162: Etyl 1-((6-((cis-4-(metoxymetyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



Quy trình điều chế etyl 1-((6-((cis-4-(metoxymetyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat giống như quy trình điều chế etyl 1-((6-((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat, 110mg, là chất rắn màu vàng, hiệu suất: 33%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 440,3. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7,65-7,62 (m, 3H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,10-7,07 (m, 2H), 4,62-4,60 (m, 1H), 4,05 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,20 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,84-2,82 (m, 2H), 2,24-2,22 (m, 1H), 2,04-2,01 (m, 3H), 1,94-1,91 (m, 1H), 1,81-1,73 (m, 4H), 1,57-1,39 (m, 7H), 1,17 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

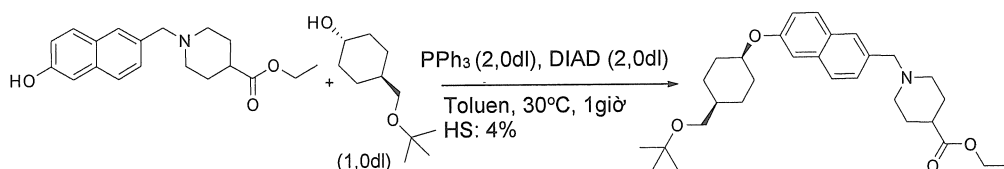
Ví dụ tham chiếu 163: Axit 1-((6-((cis-4-(metoxymetyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic



Quy trình điều chế axit 1-((6-((cis-4-(metoxymetyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic, 50mg, là chất rắn màu vàng, hiệu suất: 50%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 412,2, HPLC: 100,00%. ¹H NMR

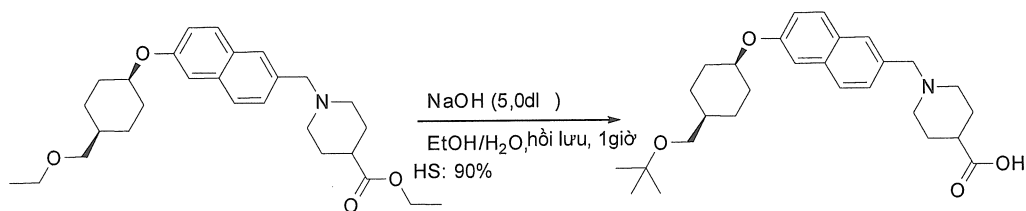
(400MHz, CD₃OD) δ : 7,67-7,63 (m, 3H), 7,35 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,66-4,65 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,17 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,04-3,01 (m, 2H), 2,43-2,38 (m, 2H), 2,15-2,09 (m, 1H), 2,00-1,96 (m, 2H), 1,87-1,83 (m, 2H), 1,76-1,70 (m, 2H), 1,59-1,48 (m, 5H), 1,42-1,36 (m, 2H).

Ví dụ tham chiếu 164: Ethyl 1-((6-((cis-4-(tert-butoxymethyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylat



Quy trình điều chế etyl 1-((6-((cis-4-(tert-butoxymethyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylat giống như quy trình điều chế etyl 1-((6-((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylat, 20mg, chất rắn màu trắng, hiệu suất: 4%, Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 482,3. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 7,64-7,56 (m, 3H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,09-7,07 (m, 2H), 4,62-4,57 (m, 1H), 4,05 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,14 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,83-2,80 (m, 2H), 2,23-2,18 (m, 1H), 2,01-1,97 (m, 4H), 1,82-1,69 (m, 4H), 1,58-1,52 (m, 5H), 1,41-1,35 (m, 2H), 1,16 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,11 (s, 9H).

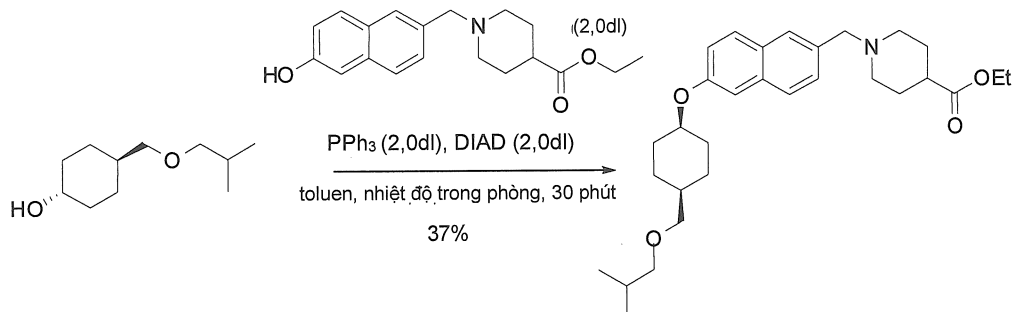
Ví dụ tham chiếu 165: Axit 1-((6-((cis-4-(tert-butoxymethyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylic



Quy trình điều chế axit 1-((6-((cis-4-(tert-butoxymethyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylic. 17mg, chất rắn màu trắng, hiệu suất: 90%, phổ ESI-MS (M+H)⁺: 454,2, HPLC: 100%. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 7,85 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,8,

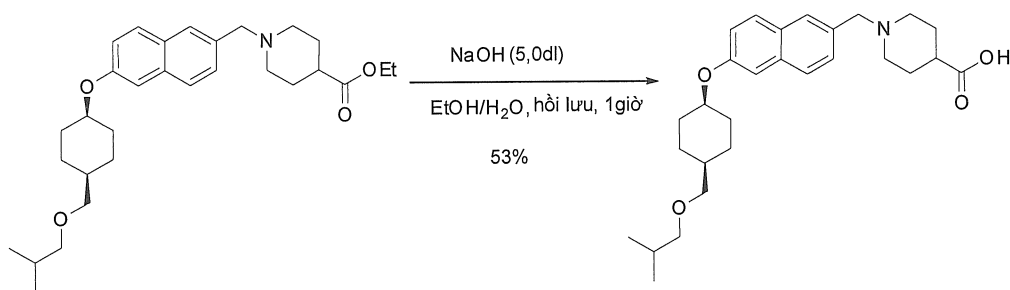
2,0 Hz, 1H), 4,67-4,65 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,38-3,35 (m, 2H), 3,15 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,06-3,04 (m, 2H), 2,57-2,54 (m, 1H), 2,09-2,05 (m, 2H), 1,98-1,88 (m, 4H), 1,60-1,48 (m, 5H), 1,39-1,18 (m, 2H), 1,09 (s, 9H).

Ví dụ tham chiếu 166: Etyl 1-((6-((cis-4-(isobutoxymetyl)xylohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



Quy trình điều chế etyl 1-((6-((cis-4-(isobutoxymetyl)xylohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat giống như quy trình điều chế etyl 1-((6-((cis-4-phenylxylohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat. 190mg, chất rắn màu trắng, hiệu suất: 37%. Phổ ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 482,1. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7,71-7,64 (m, 3H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,16-7,14 (m, 2H), 4,68-4,65 (m, 1H), 4,12 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,28 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,18 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,91-2,87 (m, 2H), 2,31-2,25 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 4H), 1,88-1,78 (m, 6H), 1,71-1,61 (m, 3H), 1,31-1,22 (m, 6H), 0,90 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

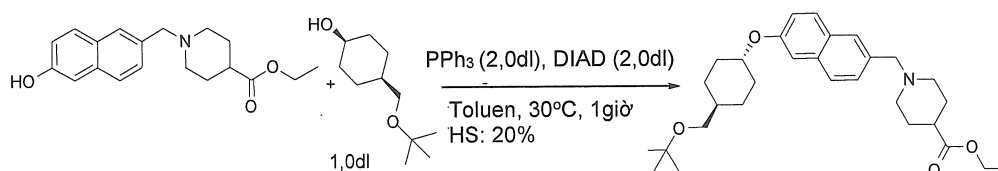
Ví dụ tham chiếu 167: Axit 1-((6-((cis-4-(isobutoxymetyl)xylohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic



Quy trình điều chế axit 1-((6-((cis-4-(isobutoxymetyl)xylohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-((cis-4-phenylxylohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic. 94mg, chất rắn màu trắng, hiệu suất: 53%. Phổ ESI-

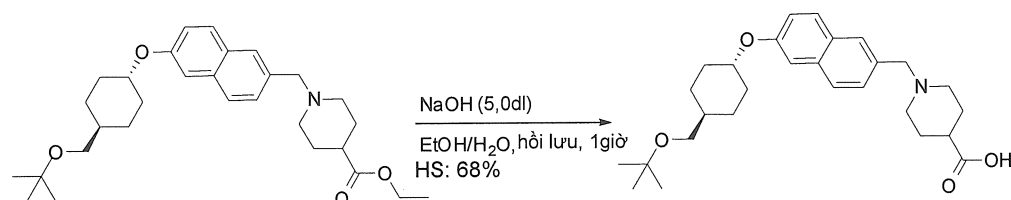
MS (M+H)⁺: 454,1, HPLC: 98,62%. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 7,77 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,68-4,66 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,27-3,20 (m, 3H), 3,10 (d, J = 6,4Hz, 2H), 2,84-2,82 (m, 2H), 2,29-2,22 (m, 1H), 2,01-1,93 (m, 4H), 1,84-1,70 (m, 3H), 1,67-1,51 (m, 6H), 1,44-1,34 (m, 2H), 0,81 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ví dụ tham chiếu 168: Etyl 1-((6-((trans-4-(tert-butoxymetyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



Quy trình điều chế etyl 1-((6-((trans-4-(tert-butoxymetyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat giống như quá trình điều chế etyl 1-((6-((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat. 110mg, chất rắn màu trắng, hiệu suất: 20%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 482,1. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 7,65-7,57 (m, 3H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,09-7,05 (m, 2H), 4,26-4,22 (m, 1H), 4,07 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,14 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,85-2,82 (m, 2H), 2,21-2,19 (m, 3H), 2,04-2,01 (m, 4H), 1,99-1,71 (m, 6H), 1,51-1,39 (m, 3H), 1,22-1,17 (m, 3H), 1,14 (s, 9H).

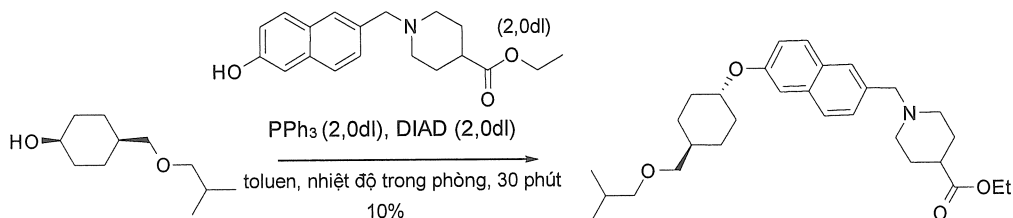
Ví dụ tham chiếu 169: Axit 1-((6-((trans-4-(tert-butoxymetyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic



Quy trình điều chế axit 1-((6-((trans-4-(tert-butoxymetyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic. 70mg, chất rắn màu vàng nhạt, hiệu suất: 68%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 454,3, HPLC: 100%. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 7,86 (s, 1H), 7,80-7,74 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz,

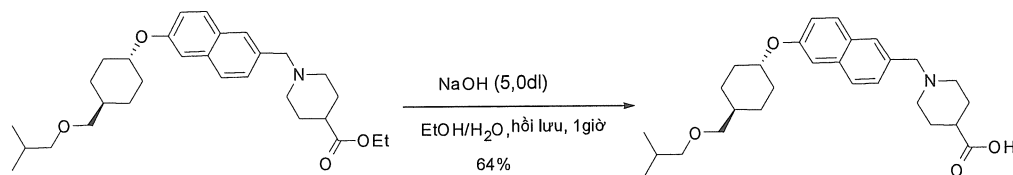
1H), 4,37-4,32 (m, 3H), 3,48-3,41 (m, 2H), 3,18 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,08-3,04 (m, 2H), 2,71-2,58 (m, 1H), 2,18-2,12 (m, 4H), 1,87-1,84 (m, 4H), 1,46-1,34 (m, 3H), 1,18-0,84 (m, 11H).

Ví dụ tham chiếu 170: Tổng hợp ethyl 1-((6-((trans-4-(isobutoxymethyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylat



Quy trình điều chế ethyl 1-((6-((trans-4-(isobutoxymethyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylat giống như quy trình điều chế ethyl 1-((6-((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylat. 50mg, chất rắn màu trắng, hiệu suất: 10%. Phổ ESI-MS ($M+H$)⁺: 482,1. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 7,70-7,63 (m, 3H), 7,42 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,14-7,10 (m, 2H), 4,32-4,27 (m, 1H), 4,12 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,28 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,17 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,90-2,87 (m, 2H), 2,30-2,24 (m, 2H), 2,07-2,02 (m, 2H), 1,95-1,76 (m, 6H), 1,67-1,62 (m, 2H), 1,54-1,44 (m, 2H), 1,32-1,27 (m, 6H), 0,91 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H).

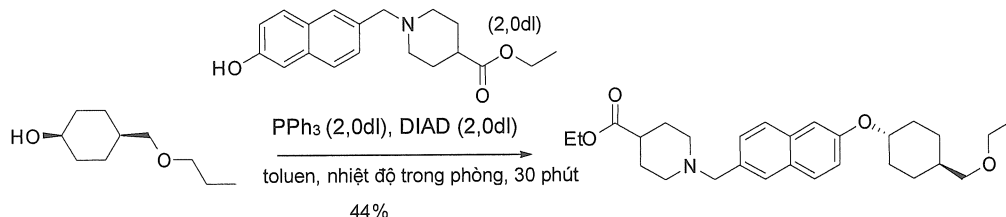
Ví dụ tham chiếu 171: Axit 1-((6-((trans-4-(isobutoxymethyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylic



Quy trình điều chế axit 1-((6-((trans-4-(isobutoxymethyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylic. 30mg, chất rắn màu trắng, hiệu suất: 64%. Phổ ESI-MS ($M+H$)⁺: 454,1, HPLC: 99,28%. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 7,78-7,71 (m, 3H), 7,40 (dd, $J = 8,4, 1,2$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 4,37-4,30 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,27-3,21 (m, 3H), 3,12 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,82-2,80 (m, 2H), 2,29-2,24 (m, 1H), 2,18-2,15 (m, 2H), 1,98-1,94 (m, 2H), 1,86-1,79

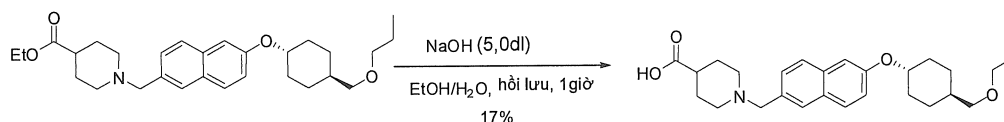
(m, 6H), 1,64-1,53 (m, 1H), 1,44-1,34 (m, 2H), 1,21-1,09 (m, 2H), 0,84 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

Ví dụ tham chiếu 172: Etyl 1-((6-((trans-4-(propoxymetyl)xyclohexyl)oxy) naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



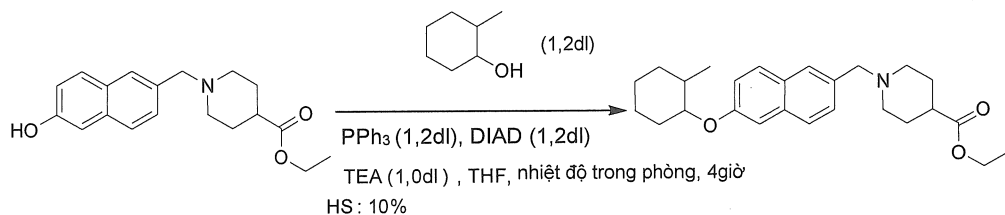
Quy trình điều chế etyl 1-((6-((trans-4-(propoxymetyl)xyclohexyl)oxy) naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat giống như quy trình điều chế etyl 1-((6-((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat. 190mg, chất rắn màu trắng, hiệu suất: 44%. Phổ ESI-MS ($M+H$)⁺: 468,1. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 7,70-7,64 (m, 3H), 7,42 (dd, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,17-7,09 (m, 2H), 4,34-4,26 (m, 1H), 4,12 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,38 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,27 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,90-2,87 (m, 2H), 2,32-2,25 (m, 3H), 2,07-2,02 (m, 2H), 1,95-1,78 (m, 4H), 1,50-1,32 (m, 2H), 1,31-1,17 (m, 10H), 0,93 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ví dụ tham chiếu 173: Axit 1-((6-((trans-4-(propoxymetyl)xyclohexyl)oxy) naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic



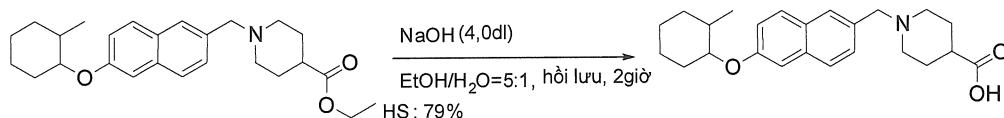
Quy trình điều chế axit 1-((6-((trans-4-(propoxymetyl)xyclohexyl)oxy) naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic. 30mg, chất rắn màu trắng, hiệu suất: 17%. Phổ ESI-MS ($M+H$)⁺: 440,1, HPLC: 97,18%. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 7,81 (s, 1H), 7,74-7,69 (m, 2H), 7,42 (dd, $J = 8,4, 1,2$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1H), 4,32-4,27 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,32-3,27 (m, 3H), 3,21-3,17 (m, 3H), 2,97-2,90 (m, 2H), 2,41-2,39 (m, 1H), 2,14-2,10 (m, 2H), 2,02-1,98 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 4H), 1,54-1,45 (m, 3H), 1,38-1,29 (m, 2H), 1,15-1,07 (m, 2H), 0,83 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ví dụ tham chiếu 174: Ethyl 1-((6-((2-metylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



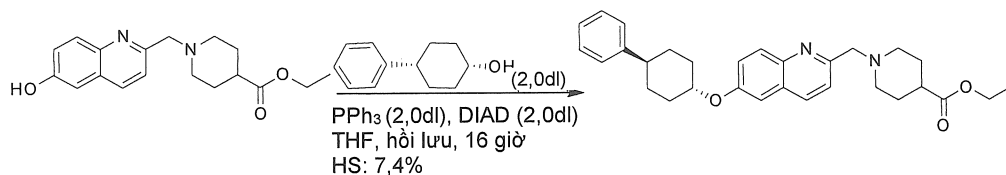
Quy trình điều chế ethyl 1-((6-((2-metylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat giống như quy trình điều chế ethyl 1-((6-((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat, 61mg, là dầu màu vàng, hiệu suất: 10%. Phổ ESI-MS ($M+H$)⁺: 410,1. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) (hỗn hợp của các chất đồng phân) δ : 7,76 (s, 1H), 7,72-7,69 (m, 2H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,48-4,46 (m, 0,6H), 4,28-4,25 (m, 2H), 4,18-4,06 (m, 2H), 3,69-3,58 (m, 0,4H), 3,44-3,31 (m, 2H), 2,91-2,65 (m, 2H), 2,24-2,03 (m, 5H), 1,88-1,32 (m, 7H), 1,24-1,17 (m, 5H), 0,99-0,88 (m, 3H).

Ví dụ tham chiếu 175: Axit 1-((6-((2-metylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic



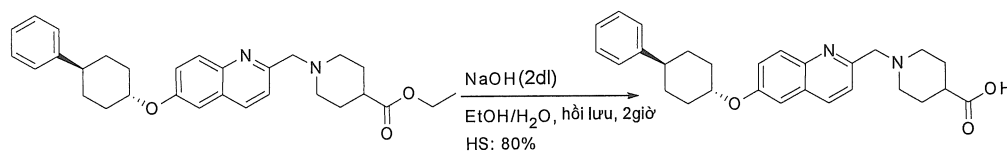
Quy trình điều chế axit 1-((6-((2-metylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic, 45mg, là chất rắn màu trắng, hiệu suất: 79%. Phổ ESI-MS: 382,2 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) (hỗn hợp của các chất đồng phân) δ : 7,82 (s, 1H), 7,72-7,69 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,11-7,06 (m, 1H), 4,46-4,44 (m, 0,6H), 3,93-3,87 (m, 0,4H), 3,30-3,25 (m, 2H), 2,96-2,91 (m, 2H), 2,39-2,31 (m, 1H), 2,18-1,90 (m, 3H), 1,80-1,15 (m, 12H), 0,92-0,88 (m, 3H).

Ví dụ tham chiếu 176: Ethyl 1-((6-((trans-4-phenylxyclohexyl)oxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylat



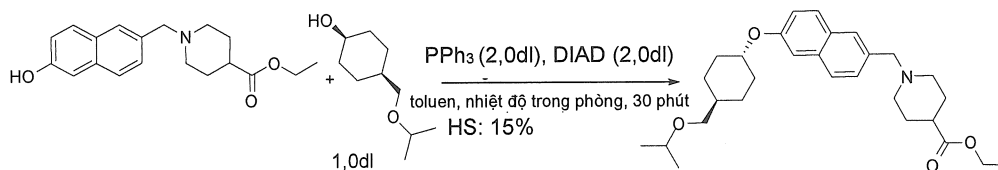
Quy trình điều chế ethyl 1-((6-((trans-4-phenylxyclohexyl)oxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylat giống như quy trình điều chế ethyl 1-((6-(xyclohexyloxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylat, 35mg, dầu màu vàng. Hiệu suất: 7,4%, Phổ ESI-MS ($M+H$)⁺: 473,3. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37-7,31 (m, 3H), 7,25-7,22 (m, 3H), 7,13 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,46-4,38 (m, 1H), 4,13 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,92-2,89 (m, 2H), 2,65-2,59 (m, 1H), 2,37-2,31 (m, 3H), 2,19-2,16 (m, 2H), 2,08-2,03 (m, 2H), 1,90-1,79 (m, 5H), 1,69-1,64 (m, 3H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ví dụ tham chiếu 177: Axit 1-((6-((trans-4-phenylxyclohexyl)oxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic



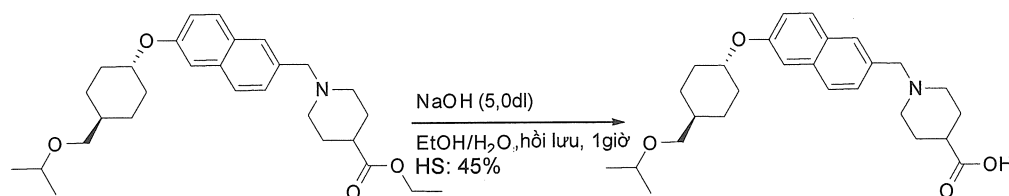
Quy trình điều chế axit 1-((6-((trans-4-phenylxyclohexyl)oxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-(xyclohexyloxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic, 20mg, dầu màu vàng. Hiệu suất: 80%, Phổ ESI-MS ($M+H$)⁺: 445,2, HPLC: 100,00%. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 8,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,33-7,28 (m, 4H), 7,21-7,17 (m, 1H), 4,61-4,54 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,19-3,16 (m, 2H), 2,68-2,54 (m, 3H), 2,40-2,27 (m, 3H), 2,03-1,97 (m, 4H), 1,94-1,87 (m, 2H), 1,83-1,68 (m, 4H),

Ví dụ tham chiếu 178: Etyl 1-(((6-((trans-4-(isopropoxymetyl)xyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



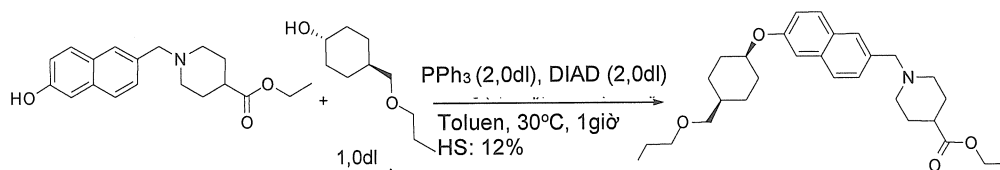
Quy trình điều chế etyl 1-(((6-((trans-4-(isopropoxymethyl)cyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylat giống như quy trình điều chế etyl 1-(((6-((cis-4-phenylcyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylat. 80mg, dầu màu vàng, hiệu suất: 15%, Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 468,3. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7,71-7,64 (m, 3H), 7,44 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,15-7,11 (m, 2H), 4,34-4,28 (m, 1H), 4,14 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,58-3,52 (m, 1H), 3,28 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,91-2,89 (m, 2H), 2,28-2,25 (m, 3H), 2,09-2,04 (m, 2H), 1,97-1,74 (m, 8H), 1,64-1,61 (m, 1H), 1,55-1,45 (m, 2H), 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,17 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).

Ví dụ tham chiếu 179: Axit 1-(((6-(((trans-4-(isopropoxymetyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic



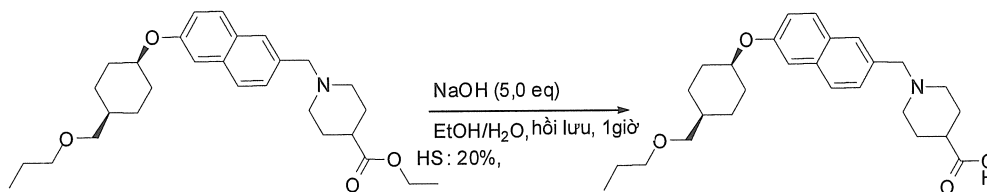
Quy trình điều chế axit 1-((6-((trans-4-(isopropoxymethyl)cyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-((cis-4-phenylcyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylic. 18mg, chất rắn màu trắng, hiệu suất: 45%, Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 440,2, HPLC: 96,86%. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 7,82 (s, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 4,35-4,29 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,51-3,45 (m, 1H), 3,39-3,35 (m, 2H), 3,05-3,01 (m, 2H), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,15-2,04 (m, 4H), 1,84-1,81 (m, 4H), 1,52-1,46 (m, 1H), 1,41-1,31 (m, 2H), 1,18-1,06 (m, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 0,81-0,75 (m, 1H).

Ví dụ tham chiếu 180: Ethyl 1-((6-((cis-4-(propoxymethyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylat



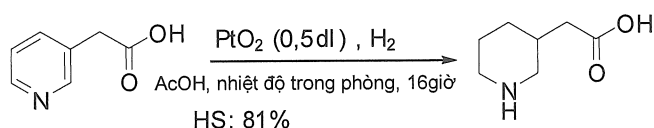
Quy trình điều chế ethyl 1-((6-((cis-4-(propoxymethyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylat giống như quy trình điều chế ethyl 1-((6-((cis-4-phenyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylat, 80mg, chất rắn màu trắng, hiệu suất: 12%, phổ ESI-MS ($M+H$)⁺: 468,3. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 7,64-7,58 (m, 3H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10-7,08 (m, 2H), 4,56-4,54 (m, 1H), 3,99 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,26 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,17 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,78-2,75 (m, 2H), 2,17-2,15 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 4H), 1,77-1,58 (m, 6H), 1,53-1,45 (m, 5H), 1,39-1,33 (m, 2H), 1,11 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,87 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Ví dụ tham chiếu 181: Axit 1-((6-((cis-4-(propoxymethyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic

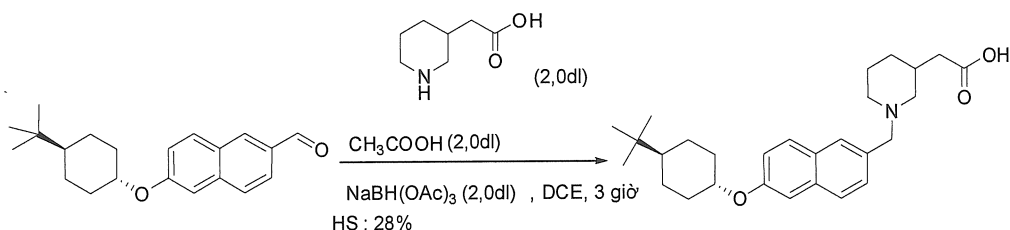


Quy trình điều chế axit 1-((6-((cis-4-(propoxymethyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-((cis-4-phenyl)cyclohexyl)oxy)naphthalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic. 15mg, chất rắn màu vàng, hiệu suất: 20%, Phổ ESI-MS ($M+H$)⁺: 440,2, HPLC: 100,00%. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 7,83 (s, 1H), 7,76-7,73 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,13 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,67-4,65 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,36 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,28 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,04-3,02 (m, 2H), 2,59-2,53 (m, 1H), 2,08-1,87 (m, 6H), 1,65-1,35 (m, 10H), 1,19-1,17 (m, 1H), 0,83 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Ví dụ tham chiếu 182: Axit 2-(piperidin-3-yl)axetic

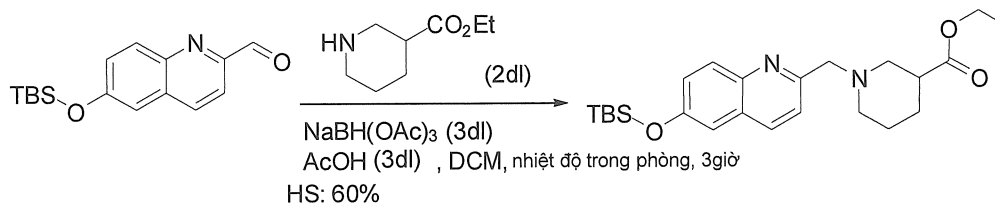


Cho PtO_2 (226mg, 1,0mmol, 0,5 đương lượng) vào dung dịch chứa axit 2-(pyridin-3-yl)axetic (274mg, 2,0mmol, 1,0 đương lượng) trong AcOH (2ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ trong môi trường khí H_2 . Lọc bỏ chất xúc tác và cô đặc dịch lọc để thu được axit 2-(piperidin-3-yl)axetic là chất rắn màu vàng nhẹ (300mg, hiệu suất: 81%). Phổ ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 143,1. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 3,34-3,31 (m, 1H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,64-2,57 (m, 3H), 2,18-2,10 (m, 3H), 1,86-1,83 (m, 2H), 1,71-1,67 (m, 1H), 1,24-1,22 (m, 1H). Ví dụ tham chiếu 183: Axit 2-(1-((6-((trans-4-(tert-butyl)xyclohexyl)oxy) naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-3-yl)axetic



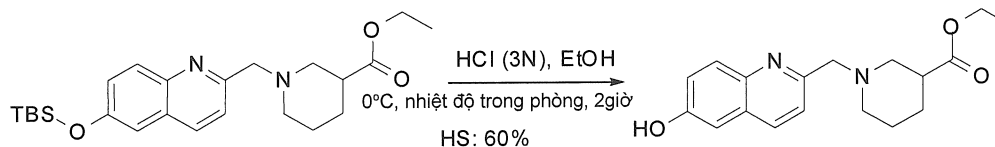
Quy trình điều chế axit 2-(1-((6-((trans-4-(tert-butyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-3-yl)axetic giống như quy trình điều chế axit 1-((2-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)quinolin-6-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic. 30mg, là chất rắn màu trắng, hiệu suất: 28%. Phổ ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 438,1. HPLC: 100,00%. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 7,82 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,4$, 1,6 Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 8,8$, 2,4 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,32-4,25 (m, 1H), 3,51-3,39 (m, 2H), 2,88-2,79 (m, 1H), 2,71-2,65 (m, 1H), 2,29-2,17 (m, 5H), 1,90-1,81 (m, 4H), 1,73-1,63 (m, 1H), 1,39-1,29 (m, 2H), 1,23-1,13 (m, 3H), 1,04-0,98 (m, 1H), 0,83 (s, 9H).

Ví dụ tham chiếu 184: Ethyl 1-((6-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-3-carboxylat



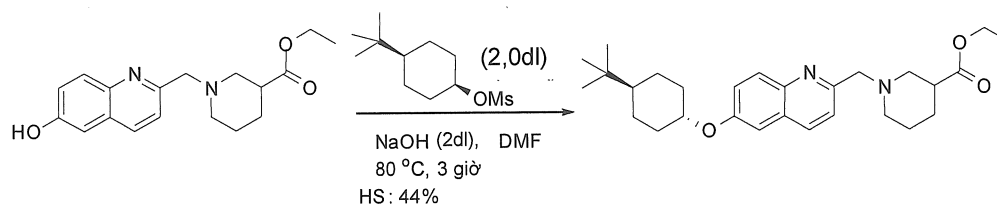
Quy trình điều chế ethyl 1-((6-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-3-carboxylat giống như quy trình điều chế ethyl 1-((6-((trans-4-(tert-butyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)-3-methylpiperidin-4-carboxylat, 270mg, là dầu màu vàng, hiệu suất: 60%, phổ ESI-MS (M+H)⁺: 429,3. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,11 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,83-3,80 (m, 2H), 3,01-3,00 (m, 1H), 2,77-2,64 (m, 2H), 2,43-2,39 (m, 1H), 2,22-2,20 (m, 1H), 1,95-1,92 (m, 1H), 1,74-1,51 (m, 3H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,02 (s, 9H), 0,25 (s, 6H).

Ví dụ tham chiếu 185: Ethyl 1-((6-hydroxyquinolin-2-yl)methyl)piperidin-3-carboxylat



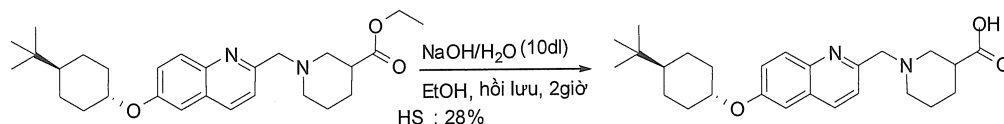
Cho từng giọt HCl (3 N, 1ml) vào dung dịch chứa ethyl 1-((6-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-3-carboxylat (240mg, 0,56mmol,) trong EtOH (30ml) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Trung hòa hỗn hợp bằng NaHCO₃ bão hòa và loại bỏ dung môi hữu cơ. Sau đó chiết hỗn hợp bằng DCM (3x10ml). Rửa lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (10ml), làm khô (trên Na₂SO₄) và cô để thu được ethyl 1-((6-hydroxyquinolin-2-yl)methyl)piperidin-3-carboxylat là chất rắn màu trắng, 120mg, hiệu suất: 60%, Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 315,2, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,90 (ABq, *J* = 21,6, 13,6 Hz, 2H), 3,12-3,09 (m, 1H), 2,89-2,86 (m, 1H), 2,70-2,68 (m, 1H), 2,49-2,44 (m, 1H), 2,31-2,26 (m, 1H), 1,95-1,92 (m, 1H), 1,75-1,70 (m, 2H), 1,50-1,48 (m, 1H), 1,20 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ví dụ tham chiếu 186: Ethyl 1-((6-((trans-4-(tert-butyl)xyclohexyl) oxy)quinolin-2-yl)metyl)piperidin-3-cacboxylat



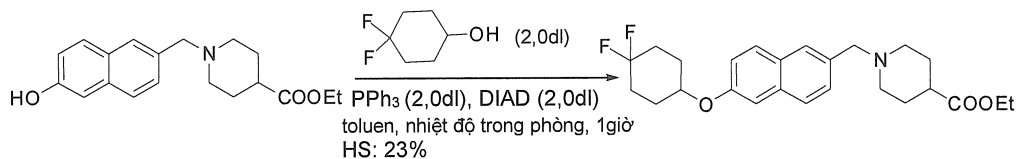
Quy trình điều chế ethyl 1-((6-((trans-4-(tert-butyl)xyclohexyl)oxy)quinolin-2-yl)metyl)piperidin-3-cacboxylat giống như quy trình điều chế 2-Brom-6-(trans-4-*tert*-butylxyclohexyloxy)naphtalen, 58mg là dầu màu vàng, hiệu suất: 44%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 453,3. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8,38-8,35 (m, 1H), 8,15-8,11 (m, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,18 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,36-4,29 (m, 1H), 4,14 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,71-3,69 (m, 1H), 3,50-3,39 (m, 1H), 3,15-3,06 (m, 3H), 2,29-1,91 (m, 7H), 1,63-1,46 (m, 3H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,17-1,09 (m, 3H), 0,91 (s, 9H).

Ví dụ tham chiếu 187: Axit 1-((6-((trans-4-(tert-butyl)xyclohexyl)oxy) quinolin-2-yl)metyl)piperidin-3-cacboxylic



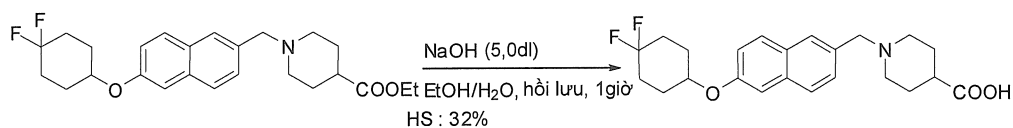
Quy trình điều chế axit 1-((6-((trans-4-(tert-butyl)xyclohexyl)oxy)quinolin-2-yl)metyl)piperidin-3-cacboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic, 20mg, là chất rắn màu vàng, hiệu suất: 28%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 425,3, HPLC: 100,00%. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 8,15 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,29-4,24 (m, 1H), 3,07-3,05 (m, 2H), 2,63-2,61 (m, 1H), 2,19-2,16 (m, 2H), 1,90-1,71 (m, 6H), 1,38-1,28 (m, 2H), 1,24-1,12 (m, 4H), 1,06-1,00 (m, 1H), 0,82 (s, 9H).

Ví dụ tham chiếu 188: Ethyl 1-((6-((4,4-difloxylohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



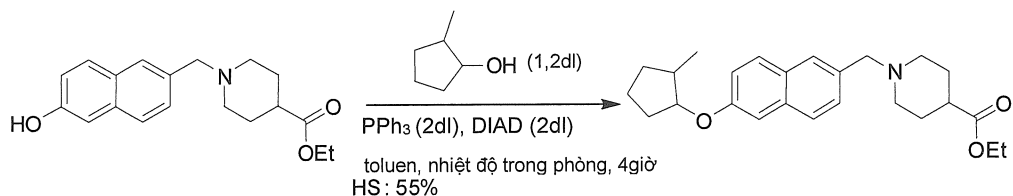
Quy trình điều chế ethyl 1-((6-((4,4-difloxylohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat giống như quy trình điều chế ethyl 1-((6-((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat. 50mg, là chất rắn màu trắng, hiệu suất: 23%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 432,1.

Ví dụ tham chiếu 189: Axit 1-((6-((4,4-difloxylohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic



Quy trình điều chế axit 1-((6-((4,4-difloxylohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic. 15mg, là chất rắn màu trắng, hiệu suất: 32%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 404,1, HPLC: 100%. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 7,94 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,79-4,76 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,49-3,46 (m, 2H), 3,16-3,13 (m, 2H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 4H), 2,06-1,94 (m, 8H).

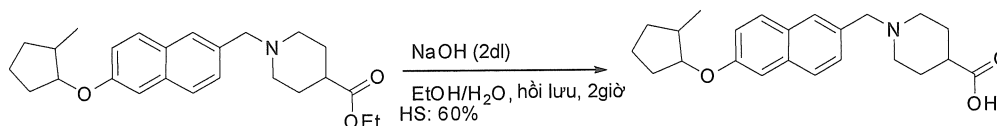
Ví dụ tham chiếu 190: Ethyl 1-((6-((2-metylxcyclopentyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



Quy trình điều chế ethyl 1-((6-((2-metylxcyclopentyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat giống như quy trình điều chế ethyl 1-((6-((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat. 220mg, là dầu

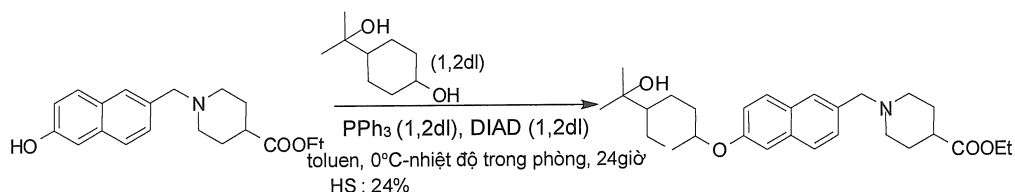
không màu, hiệu suất: 55%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 396,2, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7,69-7,63 (m, 3H), 7,43-7,41 (m, 1H), 7,13-7,07 (m, 2H), 4,68-4,65 (m, 0,6H), 4,40-4,36 (m, 0,4H), 4,12 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,31-2,24 (m, 1H), 2,15-1,98 (m, 4H), 1,93-1,76 (m, 7H), 1,66-1,57 (m, 2H), 1,29-1,22 (m, 5H), 1,11-1,08 (m, 3H).

Ví dụ tham chiếu 191: Axit 1-((6-((2-metylcyclopentyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic



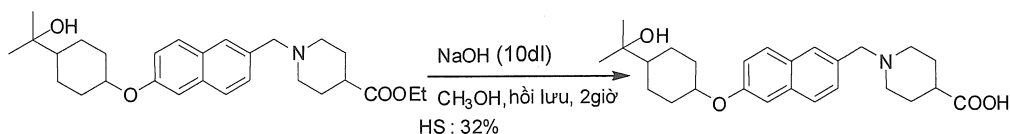
Quy trình điều chế axit 1-((6-((2-metylcyclopentyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic. 80mg, là chất rắn màu trắng, hiệu suất: 60%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 368,2, HPLC: 97,19%. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 7,93 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,23-7,19 (m, 1H), 4,91-4,89 (m, 0,6H), 4,49-4,47 (m, 0,4H), 4,44 (s, 2H), 3,60-3,43 (m, 2H), 3,22-3,05 (m, 2H), 2,86-2,43 (m, 1H), 2,26-1,99 (m, 5H), 1,90-1,58 (m, 5,5H), 1,35-1,30 (m, 0,5H), 1,12 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ví dụ tham chiếu 192: Etyl 1-((6-((4-(2-hydroxypropan-2-yl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



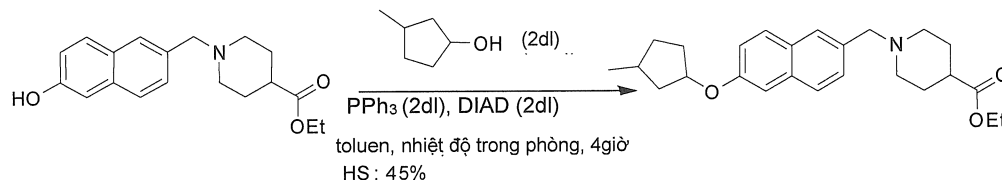
Quy trình điều chế etyl 1-((6-((4-(2-hydroxypropan-2-yl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat giống như quy trình điều chế etyl 1-((6-((trans-4-(tert-butyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)-3-metylpiperidin-4-cacboxylat. 170mg, là chất rắn màu trắng, hiệu suất: 24%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 454,2, ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,69 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,8 Hz, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,33-4,24 (m, 1H), 4,12 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,90-2,88 (m, 2H), 2,32-2,28 (m, 3H), 2,08-1,96 (m, 4H), 1,86-1,76 (m, 5H), 1,49-1,29 (m, 3H), 1,27-1,22 (m, 4H), 1,20 (s, 6H).

Ví dụ tham chiếu 193: Axit 1-((6-((4-(2-hydroxypropan-2-yl)xylohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic



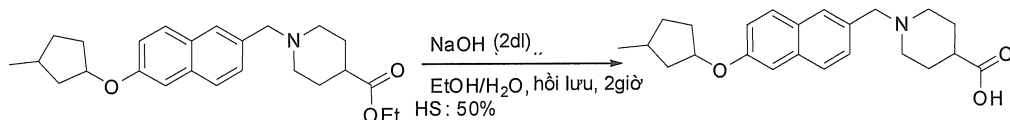
Quy trình điều chế axit 1-((6-((4-(2-hydroxypropan-2-yl)xylohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-((cis-4-phenylxylohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic, 40mg, là chất rắn màu trắng, hiệu suất: 32%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 426,2, HPLC: 98,86%. ¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7,77 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 4,31-4,28 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,26-3,23 (m, 1H), 2,85-2,82 (m, 2H), 2,25-2,17 (m, 3H), 1,93-1,79 (m, 6H), 1,33-1,21 (m, 6H), 1,18 (s, 6H).

Ví dụ tham chiếu 194: Etyl 1-((6-((3-metylxylopentyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



Quy trình điều chế etyl 1-((6-((3-metylxylopentyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat giống như quy trình điều chế etyl 1-((6-((trans-4-(tert-butyl)xylohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)-3-metyl)piperidin-4-cacboxylat. 180mg, là dầu màu vàng, hiệu suất: 45%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 396,2,

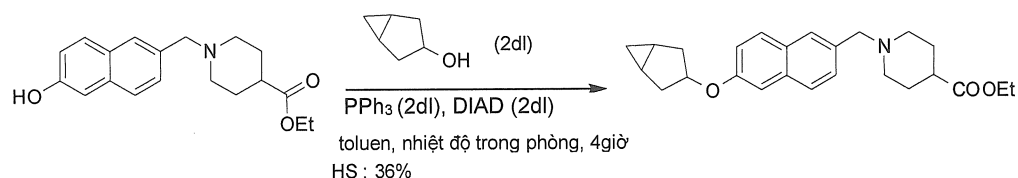
Ví dụ tham chiếu 195: Axit 1-((6-((3-metylxylopentyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic



Quy trình điều chế axit 1-((6-((3-metylxylopentyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-((cis-4-phenylxylohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic. 60mg, là chất rắn

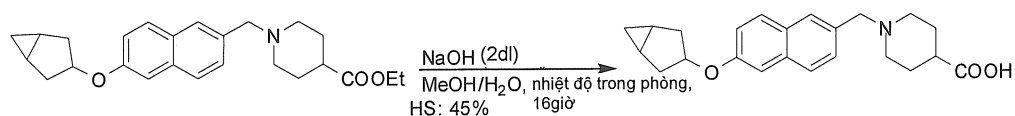
màu trắng, hiệu suất: 50%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 368,2, HPLC: 95,36%. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 7,88 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,18-7,14 (m, 1H), 4,99-4,97 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,39-3,36 (m, 2H), 2,98-2,93 (m, 2H), 2,41-2,37 (m, 1H), 2,30-2,24 (m, 1H), 2,10-1,82 (m, 7H), 1,59-1,53 (m, 1H), 1,45-1,38 (m, 1H), 1,28-1,21 (m, 1H), 1,12-1,06 (m, 3H).

Ví dụ tham chiếu 196: Etyl 1-((6-(bicyclo[3.1.0]hexan-3-yloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



Quy trình điều chế etyl 1-((6-(bicyclo[3.1.0]hexan-3-yloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat giống như quy trình điều chế etyl 1-((6-((trans-4-(tert-butyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)-3-metylpiperidin-4-cacboxylat. 90mg, là dầu màu vàng, hiệu suất: 36%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 394,2, ¹H MR (400MHz, CDCl₃) δ: 7,68-7,63 (m, 3H), 7,44-7,42 (m, 1H), 7,09-7,07(m, 2H), 4,58-4,51 (m, 1H), 4,12 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,90-2,88 (m, 2H) 2,46-2,41 (m, 2H), 2,32-2,23 (m, 1H), 2,08-2,03 (m, 2H), 2,01-1,95 (m, 2H), 1,89-1,86 (m, 2H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,40-1,38 (m, 2H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,51-0,46 (m, 1H), 0,13-0,10 (m, 1H).

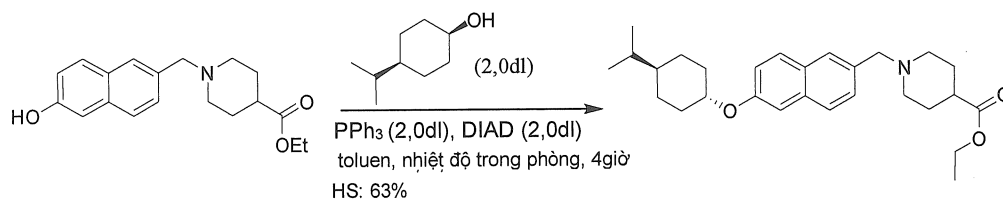
Ví dụ tham chiếu 197: Axit 1-((6-(bicyclo[3.1.0]hexan-3-yloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic



Quy trình điều chế axit 1-((6-(bicyclo[3.1.0]hexan-3-yloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic. 40mg, là chất rắn màu trắng, hiệu suất: 45%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 366,2, HPLC: 100,00%. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 7,89 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,4 Hz, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,16 (dd, *J* = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 4,68-4,61 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,57-3,41 (m, 2H), 3,19-3,03 (m, 2H), 2,84-2,58 (m, 1H),

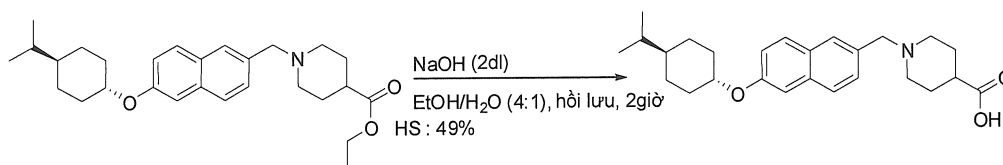
2,47-2,42 (m, 2H), 2,32-2,20 (m, 2H), 2,01-1,85 (m, 4H), 1,40-1,39 (m, 2H), 0,51-0,46 (m, 1H), 0,20-0,17 (m, 1H).

Ví dụ tham chiếu 198: Ethyl 1-((6-((trans-4-isopropylxyclohexyl)oxy) naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylat



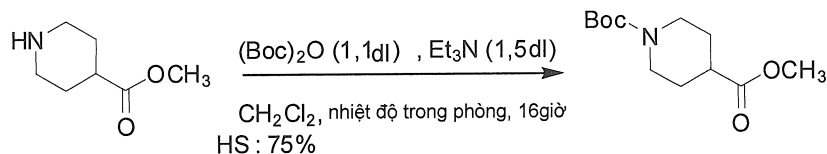
Quy trình điều chế ethyl 1-((6-((trans-4-isopropylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylat giống như quy trình điều chế ethyl 1-((6-((trans-4-(tert-butyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)-3-methylpiperidin-4-cacboxylat. 275mg, là dầu màu vàng, hiệu suất: 63%. Phổ ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 438,3.

Ví dụ tham chiếu 199: Axit 1-((6-((trans-4-isopropylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylic



Quy trình điều chế axit 1-((6-((trans-4-isopropylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-cacboxylic. 60mg, là chất rắn màu vàng, hiệu suất: 49%. Phổ ESI-MS ($\text{M}+\text{H}-56^+$): 410,3. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 9,98 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,20 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 4,42-4,39 (m, 3H), 3,45-3,42 (m, 2H), 3,00-2,98 (m, 2H), 2,51-2,46 (m, 1H), 2,26-1,64 (m, 8H), 1,53-1,06 (m, 6H), 0,88 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

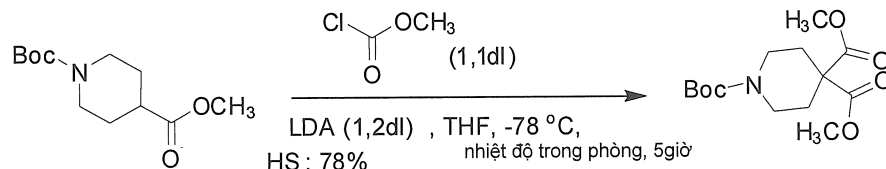
Ví dụ tham chiếu 200: 1-tert-butyl 4-metyl piperidin-1,4-dicacboxylat



Cho Et_3N (3,18g, 31,5mmol, 1,5đương lượng) và $(\text{Boc})_2\text{O}$ (5,04g, 23,1mmol, 1,1đương lượng) vào dung dịch chứa methyl piperidin-4-cacboxylat (3,0g, 21,0mmol,

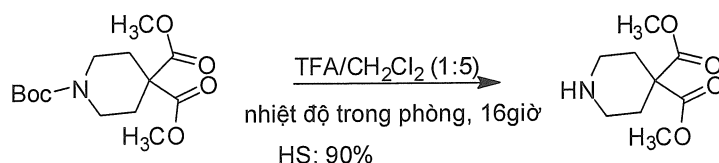
1,0 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (70ml). Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau khi cô đặc, tinh chế phần cặn bằng cột silicagel (PE: EA = 3:1) để thu được 1-tert-butyl 4-methyl piperidin-1,4-dicacboxylat là chất gồm không màu (3,8g, hiệu suất: 75%). Phổ ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 244,1. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 4,03-4,00 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,86-2,79 (m, 2H), 2,48-2,42 (m, 1H), 1,89-1,85 (m, 2H), 1,67-1,57 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Ví dụ tham chiếu 201: 1-tert-butyl 4,4-dimethyl piperidin-1,4,4-tricacboxylat



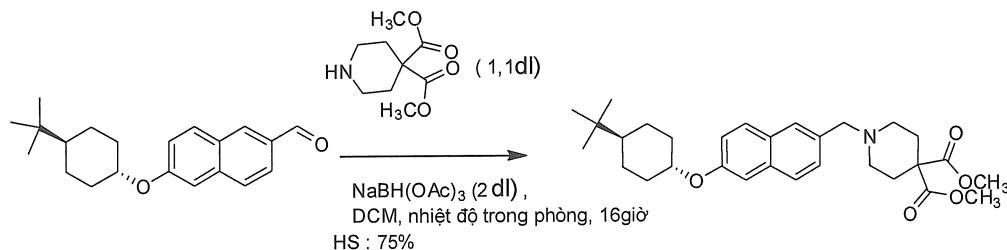
Cho từng giọt LDA (2N, 3,25ml, 6,42mmol, 1,2 đương lượng) vào dung dịch chứa 1-tert-butyl 4-methyl piperidin-1,4-dicacboxylat (1,3g, 5,35mmol, 1,0 đương lượng) trong THF khô (35ml) ở -78°C trong môi trường khí N_2 . Sau đó khuấy hỗn hợp ở -78°C trong 1 giờ. Sau đó thêm từng giọt methyl cacbonocloridat (0,55g, 5,89mmol, 1,1 đương lượng) vào hỗn hợp này. Làm ấm từ từ hỗn hợp thu được đến nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Thêm dung dịch NH_4Cl bão hòa vào hỗn hợp này, chiết bằng EtOAc (75mlx 2), rửa bằng nước muối (20ml), làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc, và cô trong chân không để thu được 1-tert-butyl 4,4-dimethyl piperidin-1,4,4-tricacboxylat là dầu màu vàng (1,25g, hiệu suất: 78%).

Ví dụ tham chiếu 202: dimethyl piperidin-4,4-dicacboxylat



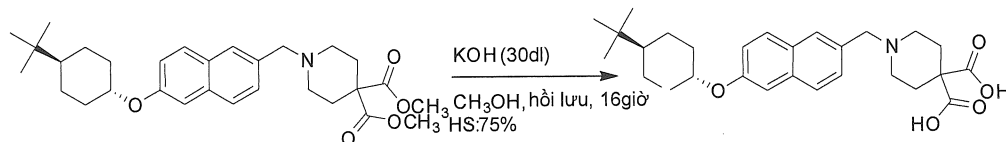
Cho cẩn thận TFA (6,0ml) vào dung dịch chứa dimethyl piperidin-4,4-dicacboxylat (1,2g, 3,98mmol, 1,0 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (30,0ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Loại bỏ dung môi để thu được sản phẩm thô dimethyl piperidin-4,4-dicacboxylat là dầu màu vàng (0,72g, hiệu suất: 90%), sử dụng ngay sản phẩm này cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Phổ ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 202,2. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 3,74 (s, 6H), 2,86-2,83 (m, 2H), 2,08-2,04 (m, 4H), 1,26-1,19 (m, 2H).

Ví dụ tham chiếu 203: dimetyl 1-((6-((trans-4-(tert-butyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4,4-dicacboxylat



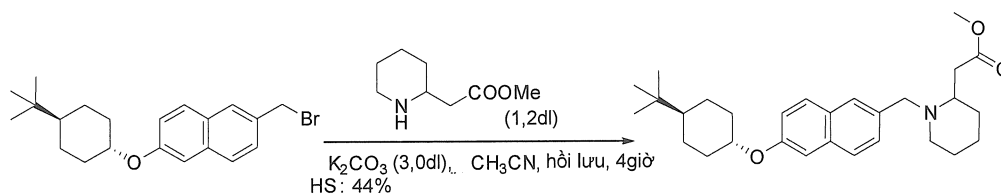
Quy trình điều chế dimetyl 1-((6-((trans-4-(tert-butyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4,4-dicacboxylat giống như quy trình điều chế etyl 1-((6-((trans-4-(tert-butyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)-3-metylpiperidin-4-cacboxylat. 180mg, là chất rắn màu vàng, hiệu suất: 75%. Phổ ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$:496,3. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,14-7,10 (m, 2H), 4,28-4,23 (m, 1H), 3,73 (s, 6H), 3,57 (s, 2H), 2,48-2,45 (m, 3H), 2,29-2,26 (m, 2H), 2,17-2,14 (m, 3H), 1,91-1,87 (m, 4H), 1,47-1,39 (m, 2H), 1,19-1,09 (m, 3H), 0,89 (s, 9H).

Ví dụ tham chiếu 204: Axit 1-((6-((trans-4-(tert-butyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4,4-dicacboxylic



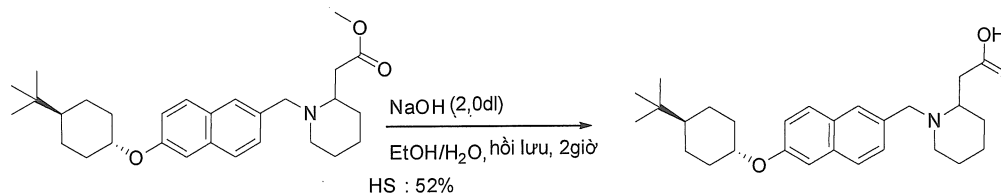
Quy trình điều chế axit 1-((6-((trans-4-(tert-butyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4,4-dicacboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-((cis-4-phenylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic. 120mg, là chất rắn màu trắng, hiệu suất: 75%. Phổ ESI-MS $(\text{M}+\text{H})^+$:468,3, HPLC: 99,33%. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,82-7,77 (m, 3H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,36 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 4,39-4,36 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,11-2,79 (m, 4H), 2,22-2,18 (m, 2H), 2,02-2,00 (m, 4H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,36-1,07 (m, 5H), 0,88 (s, 9H).

Ví dụ tham chiếu 205: Metyl 2-(1-((6-((trans-4-(tert-butyl)xyclohexyl)oxy) naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-2-yl)axetat



Quy trình điều chế metyl 2-(1-((6-((trans-4-(tert-butyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-2-yl)axetat giống như quy trình điều chế metyl 2-(((6-((trans-4-(tert-butyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)(metyl)amino)-2-metylpropanoat. 100mg, là chất rắn màu trắng, hiệu suất: 44%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 452,3. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 7,71 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,36-4,31 (m, 1H), 4,01-3,98 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,51-3,48 (m, 1H), 2,97-2,95 (m, 1H), 2,91-2,86 (m, 1H), 2,77-2,71 (m, 1H), 2,55-2,50 (m, 1H), 2,29-2,22 (m, 3H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,79-1,66 (m, 2H), 1,56-1,49 (m, 3H), 1,43-1,37 (m, 2H), 1,32-1,22 (m, 2H), 1,17-1,13 (m, 1H), 0,93 (s, 9H).

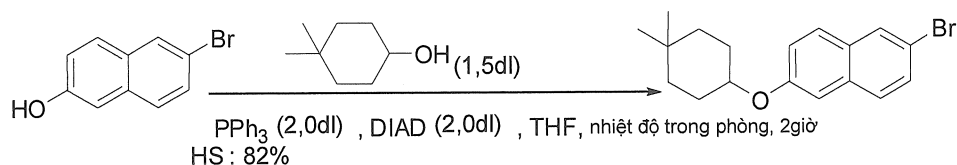
Ví dụ tham chiếu 206: Axit 2-(1-((6-((trans-4-(tert-butyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-2-yl)axetic



Quy trình điều chế axit 2-(1-((6-((trans-4-(tert-butyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-2-yl)axetic giống như quy trình điều chế axit 2-(((6-((trans-4-(tert-butyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)(metyl)amino)-2-metylpropanoic. 36mg, là chất rắn màu trắng, hiệu suất: 52%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 438,3, HPLC: 100,00%. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 7,80 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 4,61-4,58 (m, 1H), 4,25-4,21 (m, 2H), 3,60-3,57 (m, 1H), 3,15-3,13 (m, 1H), 2,85-2,97 (m, 3H), 2,17-2,12 (m, 2H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,79-1,71 (m, 5H),

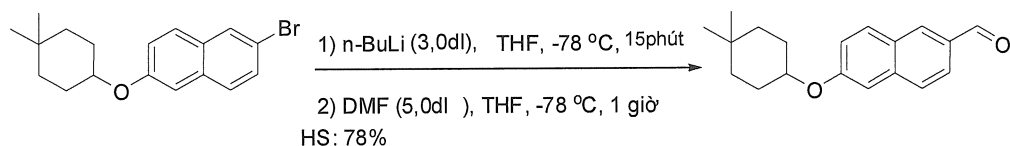
1,53-1,50 (m, 1H), 1,31-1,28 (m, 2H), 1,20-1,11 (m, 3H), 1,05-0,96 (m, 1H), 0,80 (s, 9H).

Ví dụ tham chiếu 207: 2-brom-6-((4,4-dimethylxyclohexyl)oxy)naphtalen



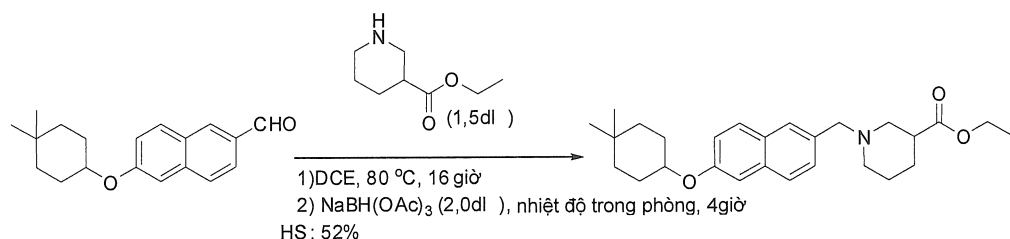
Quy trình điều chế 2-brom-6-((4,4-dimethylxyclohexyl)oxy)naphtalen giống như quy trình điều chế 2-brom-6-((cis-4-etylxclohexyl)oxy)naphtalen. 6,27g, là chất rắn màu trắng, hiệu suất: 82%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 333,1. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 7,93 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,8$, 1,6 Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 8,8$, 2,0 Hz, 1H), 4,48-4,44 (m, 1H), 1,98-1,91 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 2H), 1,59-1,53 (m, 2H), 1,39-1,32 (m, 2H), 1,00 (s, 3H), 0,99 (s, 3H).

Ví dụ tham chiếu 208: 6-((4,4-dimethylxyclohexyl)oxy)-2-naphtaldehyd



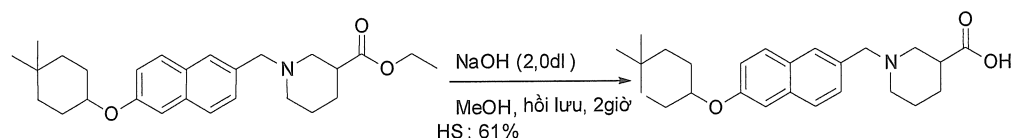
Quy trình điều chế 6-((4,4-dimethylxyclohexyl)oxy)-2-naphtaldehyd giống như quy trình điều chế 2-(trans-4-*tert*-Butyl-xyclohexyloxy)-quinolin-6-carbaldehyd. 2,7g, là chất rắn màu vàng, hiệu suất: 78%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 283,2. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 10,08 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,91-7,87 (m, 2H), 7,76 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 8,8$, 2,4 Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,48-4,42 (m, 1H), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,59-1,54 (m, 2H), 1,37-1,30 (m, 2H), 1,00 (s, 3H), 0,98 (s, 3H).

Ví dụ tham chiếu 209: Ethyl 1-((6-((4,4-dimethylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-3-cacboxylat



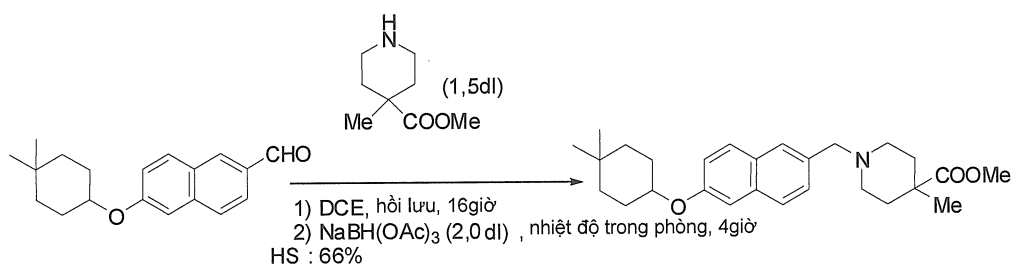
Quy trình điều chế ethyl 1-((6-((4,4-dimethylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-3-cacboxylat giống như quy trình điều chế ethyl 1-((6-((trans-4-(tert-butyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)-3-methylpiperidin-4-cacboxylat. 140mg, là chất rắn màu trắng, hiệu suất: 52%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 424,3.

Ví dụ tham chiếu 210: Axit 1-((6-((4,4-dimethylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-3-cacboxylic

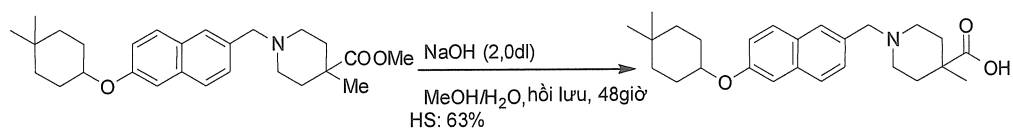


Quy trình điều chế axit 1-((6-((4,4-dimethylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-3-cacboxylic giống như quy trình điều chế axit 2-(((6-((trans-4-(tert-butyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)(methyl)amino)-2-methylpropanoic. 80mg, là chất rắn màu trắng, hiệu suất: 61%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 396,2, HPLC: 100,00%. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 7,82 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 4,41-4,35 (m, 3H), 3,59-3,38 (m, 2H), 2,96-2,73 (m, 3H), 2,10-2,06 (m, 1H), 1,90-1,58 (m, 7H), 1,47-1,41 (m, 2H), 1,29-1,21 (m, 2H), 0,88 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

Ví dụ tham chiếu 211: Metyl 1-((6-((4,4-dimethylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)-4-methylpiperidin-4-cacboxylat

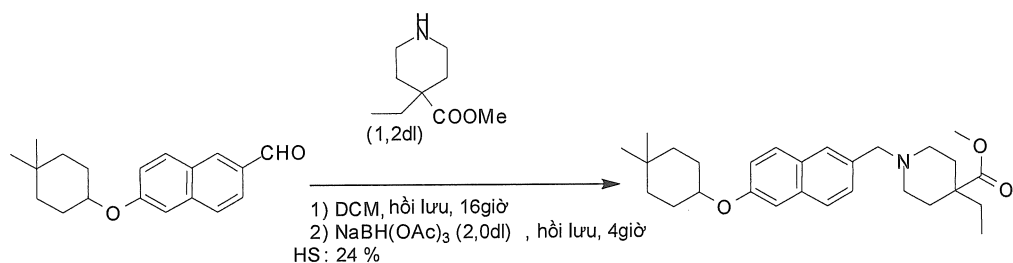


Quy trình điều chế methyl 1-((6-((4,4-dimethylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)-4-methylpiperidin-4-cacboxylat giống như quy trình điều chế ethyl 1-((6-((trans-4-(tert-butyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)-3-methylpiperidin-4-cacboxylat. 187mg, là chất rắn màu trắng, hiệu suất: 66%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 424,2. Ví dụ tham chiếu 212: Axit 1-((6-((4,4-dimethylxyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)-4-methylpiperidin-4-cacboxylic



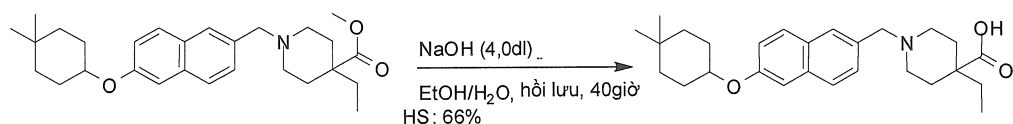
Quy trình điều chế axit 1-((6-((4,4-dimethylcyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)-4-methylpiperidin-4-carboxylic giống như quy trình điều chế axit 2-(((6-((trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)(methyl)amino)-2-methylpropanoic. 90mg, là chất rắn màu trắng, hiệu suất: 63%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 410,2. HPLC: 100,00%. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 7,80 (s, 1H), 7,74-7,69 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4,41-4,36 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,37-3,27 (m, 2H), 3,13-2,91 (m, 2H), 2,25-2,04 (m, 2H), 1,85-1,81 (m, 2H), 1,66-1,55 (m, 2H), 1,47-1,41 (m, 3H), 1,27-1,21 (m, 3H), 1,14 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

Ví dụ tham chiếu 213: Metyl 1-((6-((4,4-dimethylcyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)-4-ethylpiperidin-4-carboxylat



Quy trình điều chế metyl 1-((6-((4,4-dimethylcyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)-4-ethylpiperidin-4-carboxylat giống như quy trình điều chế etyl 1-((6-((trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)-3-methylpiperidin-4-carboxylat. 50mg, là chất rắn màu trắng, hiệu suất: 24%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺: 438,3.

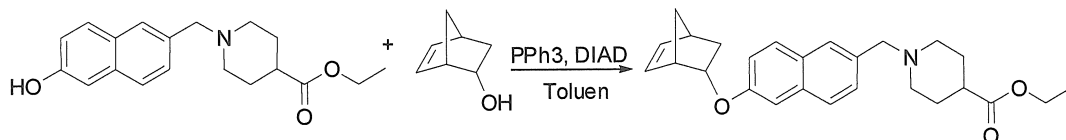
Ví dụ tham chiếu 214: Axit 1-((6-((4,4-dimethylcyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)-4-ethylpiperidin-4-carboxylic



Quy trình điều chế axit 1-((6-((4,4-dimethylcyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)-4-ethylpiperidin-4-carboxylic giống như quy trình điều chế axit 2-(((6-((trans-4-(tert-butyl)cyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)methyl)(methyl)amino)-2-methylpropanoic. 31mg, là chất rắn màu trắng, hiệu suất: 66%. Phổ ESI-MS (M+H)⁺:

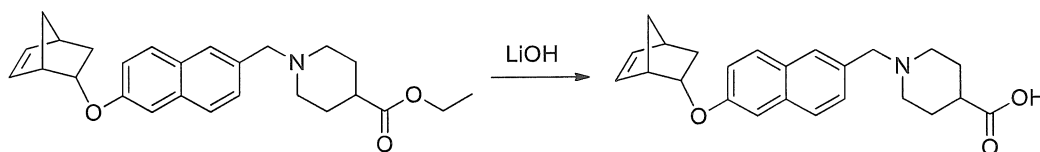
424,3, HPLC: 100,00%. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 7,80 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,8$, 1,6 Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 9,2$, 2,4 Hz, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,36-3,33 (m, 2H), 3,01-2,98 (m, 2H), 2,25-2,22 (m, 2H), 1,88-1,81 (m, 2H), 1,68-1,43 (m, 8H), 1,29-1,18 (m, 2H), 0,90 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,78 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ví dụ tham chiếu 215: Etyl este của axit 1-[6-(Bixyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-piperidin-4-cacboxylic



Cho Triphenylphosphin vào dung dịch chứa etyl este của axit 1-(6-Hydroxy-naphtalen-2-ylmetyl)-piperidin-4-cacboxylic (0,4319g, 0,001378mol) và bixyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ol (0,243g, 0,00220mol) trong toluen (0,881ml, 0,00827mol) và khuấy hỗn hợp trong vài phút. Sau đó thêm từng giọt diisopropyl azodicacboxylat (0,434ml, 0,00220mol) vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 72 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng trong etylaxetat và rửa bằng nước, sau đó là bằng nước muối. Làm khô pha hữu cơ bằng MgSO_4 , lọc, cô đặc dưới áp suất thấp và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (EtOAc 0-40% trong heptan) để thu được hợp chất theo tiêu đề với hiệu suất 8%. Phổ ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 406,2.

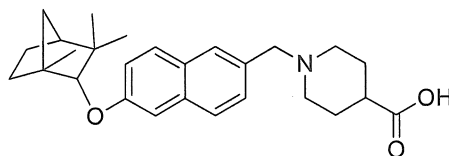
Ví dụ tham chiếu 216: Axit 1-[6-(Bixyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-piperidin-4-cacboxylic



Cho dung dịch chứa lithi hydroxit 2M, monohydrat trong nước (0,5ml, 1mmol) vào dung dịch chứa etyl este của axit 1-[6-(Bixyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-piperidin-4-cacboxylic (0,047g, 0,12mmol) trong THF và metanol (1,00ml, 24,7mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó cô hỗn hợp đến khô dưới áp suất giảm. Hòa tan phần cặn thu được trong metylen clorua và rửa bằng HCl 1 M trong nước (3ml, 3mmol). Tách các lớp và cô pha hữu cơ đến khô và tinh chế bằng sắc ký HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn là muối TFA. Phổ ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 378,3. ^1H NMR (400MHz, $\text{METANOL}-d_4$)

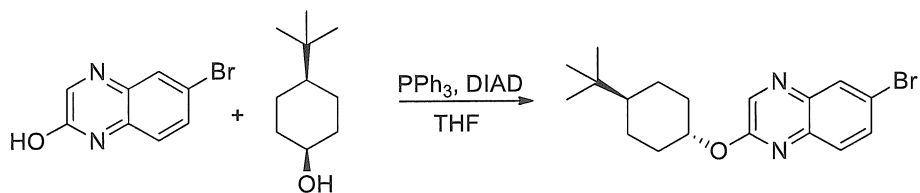
δ ppm 1,18 - 1,37 (m, 1 H) 1,53 - 1,60 (m, 1 H) 1,64 - 1,70 (m, 1 H) 1,79 - 1,96 (m, 4 H) 2,21 - 2,31 (m, 2 H) 2,60 - 2,69 (m, 1 H) 2,92 - 2,97 (m, 1 H) 3,05 - 3,12 (m, 2 H) 3,56 - 3,64 (m, 2 H) 4,44 - 4,50 (m, 3 H) 6,12 - 6,16 (m, 1 H) 6,36 - 6,41 (m, 1 H) 7,20 - 7,25 (m, 1 H) 7,26 - 7,29 (m, 1 H) 7,49 - 7,54 (m, 1 H) 7,83 - 7,87 (m, 1 H) 7,88 - 7,92 (m, 1 H) 7,93 - 7,96 (m, 1 H).

Ví dụ tham chiếu 217: Axit 1-[6-(1,3,3-Trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]- piperidin-4-cacboxylic



Tổng hợp axit 1-[6-(1,3,3-Trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]- piperidin-4-cacboxylic như đối với axit 1-[6-(Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-piperidin-4-cacboxylic bằng cách sử dụng etyl este của axit 1-(6-Hydroxy-naphtalen-2-ylmetyl)-piperidin-4-cacboxylic (0,4510g, 0,001439mol). Phổ ESI-MS ($M+H^+$): 422,4. 1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ ppm 0,95 (s, 3 H) 1,06 (s, 3 H) 1,13 (s, 3 H) 1,21 - 1,34 (m, 2 H) 1,66 - 1,75 (m, 1 H) 1,78 - 1,92 (m, 5 H) 2,01 - 2,10 (m, 1 H) 2,21 - 2,30 (m, 2 H) 2,59 - 2,69 (m, 1 H) 3,04 - 3,15 (m, 2 H) 3,56 - 3,63 (m, 2 H) 4,28 - 4,32 (m, 1 H) 4,44 (s, 2 H) 5,50 (s, 1 H) 7,16 - 7,21 (m, 1 H) 7,23 - 7,26 (m, 1 H) 7,48 - 7,53 (m, 1 H) 7,81 - 7,86 (m, 1 H) 7,87 - 7,91 (m, 1 H) 7,92 - 7,94 (m, 1 H).

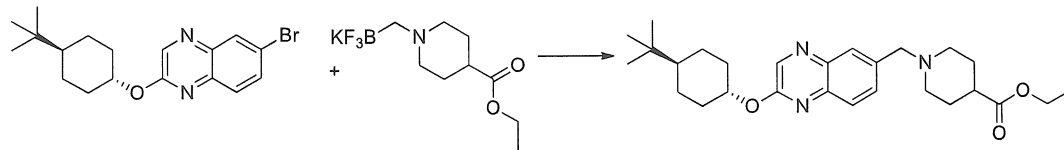
Ví dụ tham chiếu 218: 6-Brom-2-(4-tert-butyl-xyclohexyloxy)-quinoxalin



Cho Triphenylphosphin (0,6988g, 0,002664mol) vào dung dịch chứa 6-Brom-quinoxalin-2-ol (0,4283g, 0,001903mol) và (1s,4s)-4-(tert-butyl)xyclohexanol (0,4164g, 0,002664mol) trong tetrahydrofuran (20ml, 0,2mol). Làm nguội hỗn hợp trong bình đá/nước và thêm từ từ diisopropyl azodicacboxylat (0,5246ml, 0,002664mol) vào. Khuấy hỗn hợp trong 96 giờ, để yên hỗn hợp cho đạt đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng trong etylaxetat và rửa bằng nước, sau đó bằng nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc, cô dưới áp suất giảm

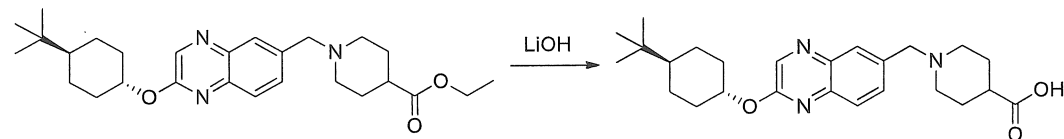
và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (cột SiO₂ 24g; etylaxetat 0-20% trong dung môi rửa giải heptan) để thu được hợp chất theo tiêu đề. Phổ ESI-MS (M+H⁺): 365.

Ví dụ tham chiếu 219: Etyl este của axit 1-[2-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-quinoxalin-6-ylmetyl]-piperidin-4-cacboxylic



Cho các chất 6-Brom-2-(4-tert-butyl-xyclohexyloxy)-quinoxalin (0,2879g, 0,0007925mol), kali ((4-(ethoxycacbonyl)piperidin-1-yl)metyl) trifloborat (0,4392g, 0,001585mol), paladi axetat (0,01068g, 4,755E-5mol), 2-(Dixyclohexylphosphino)-2',4',6'-tri-isopropyl-1,1'-biphenyl (0,06800g, 0,0001426mol) và xesi cacbonat (0,7746g, 0,002377mol) vào lọ có dung tích 40ml được lắp thanh khuấy từ. Khử khí cho lọ phản ứng và xả khí bằng argon. Thêm tetrahydrofuran (7,713ml, 0,09510mol) và nước (1,142ml, 0,06340mol) vào và khử khí, xả khí hỗn hợp phản ứng bằng argon sau đó khuấy ở 60°C trong 24 giờ. Bỏ sung thêm kali ((4-(ethoxycacbonyl)piperidin-1-yl)metyl) trifloborat 1 đương lượng; paladi axetat 0,03 đương lượng; 2-(dixyclohexylphosphino)-2',4',6'-tri-isopropyl-1,1'-biphenyl 0,09 đương lượng và xesi cacbonat 1,5 đương lượng. Khử khí, xả khí hỗn hợp bằng argon và đun nóng ở 60°C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước, sau đó bằng nước muối. Tách các lớp và làm khô lớp hữu cơ bằng MgSO₄, lọc, cô dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (cột SiO₂ 24g; MeOH 0-10% trong metylen clorua) để thu được hợp chất theo tiêu đề. Phổ ESI-MS (M+H⁺): 454,1.

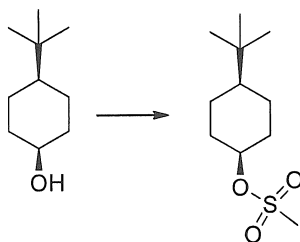
Ví dụ tham chiếu 220: Axit 1-[2-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-quinoxalin-6-ylmetyl]-piperidin-4-cacboxylic



Cho 2,00ml dung dịch chứa lithi hydroxit monohydrat 2M trong nước (4,00mmol) vào dung dịch chứa etyl este của axit 1-[2-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-quinoxalin-6-ylmetyl]-piperidin-4-cacboxylic (0,2255g, 0,4971mmol) trong tetrahydrofuran (6,00ml, 74,0mmol) và metanol (2,00ml, 49,4mmol) vào và khuấy

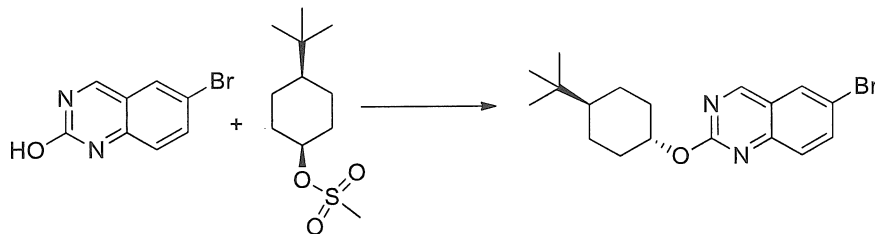
hỗn hợp qua đêm. Cô hỗn hợp đến khô dưới áp suất giảm. Hòa tan phần cặn trong metylen clorua và rửa bằng HCl 1N. Tách các lớp và cô lớp hữu cơ đến khô dưới áp suất giảm. Hòa tan sản phẩm thô trong DMSO và tinh chế bằng sắc ký HPLC điều chế để thu được hợp chất theo tiêu đề là muối TFA. Phổ ESI-MS ($M+H^+$): 426,34. 1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ ppm 0,95 (s, 9 H) 1,12 - 1,23 (m, 1 H) 1,24 - 1,37 (m, 2 H) 1,47 - 1,61 (m, 2 H) 1,80 - 2,01 (m, 3 H) 2,22 - 2,38 (m, 4 H) 3,08 - 3,20 (m, 2 H) 3,58 - 3,66 (m, 1 H) 4,54 (br. s., 2 H) 5,15 - 5,25 (m, 1 H) 7,82 (dd, $J=8,66$, 2,13 Hz, 1 H) 7,96 (d, $J=8,53$ Hz, 1 H) 8,16 (d, $J=2,01$ Hz, 1 H) 8,48 (s, 1 H).

Ví dụ tham chiếu 221: 4-*tert*-butyl-xyclohexyl este của axit metansulfonic



Cho từng giọt metansulfonyl clorua (2,840ml, 36,70mmol) vào dung dịch chứa (1*s*,4*s*)-4-(*tert*-butyl)xyclohexanol (5,120g, 32,76mmol) và trietylamin (5,115ml, 36,70mmol) trong metylen clorua (42,00ml, 655,3mmol) ở 0°C. Nhận thấy sự hình thành kết tủa màu trắng. Khuấy dung dịch qua đêm, để yên dung dịch cho đạt đến nhiệt độ trong phòng. Rửa huyền phù đặc thu được lần lượt bằng axit xitric (5% trong nước), dung dịch nước natri bicacbonat và sau đó bằng nước. Làm khô lớp hữu cơ bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc dưới áp suất thấp để thu được hợp chất mong muốn là chất rắn màu trắng.

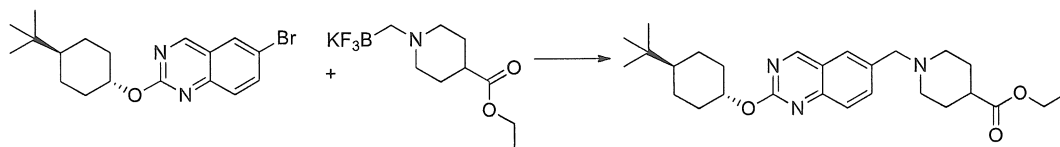
Ví dụ tham chiếu 222: 6-Brom-2-(4-*tert*-butyl-xyclohexyloxy)-quinazolin



Cho xesi cacbonat (3,1308g, 9,6089mmol) vào hỗn hợp chứa 6-bromquinazolin-2-ol (1,0812g, 4,8044mmol) trong rượu *tert*-butyl (15ml, 160mmol), toluen (25ml, 230mmol) và 2-butanon (10ml, 100mmol). Đun nóng hỗn hợp ở 110°C trong 1 giờ trong ống đóng kín sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và thêm 4-*tert*-butyl-xyclohexyl este của axit metansulfonic (2,2519g, 9,6089mmol) vào. Sau đó

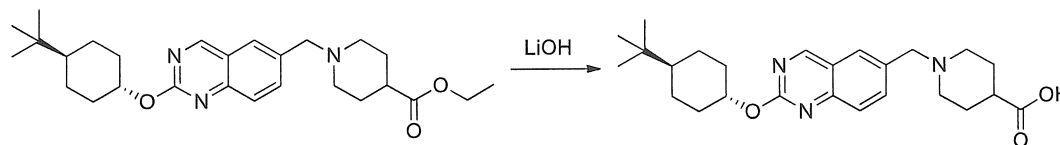
đun nóng phản ứng ở 110°C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng sau đó lọc qua đệm xelit. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm, hấp phụ trên silicagel và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (cột SiO₂ 80g; EtOAc 0-40% trong dung môi rửa giải heptan) để thu được hợp chất theo tiêu đề với hiệu suất 20%. Phổ ESI-MS (M+H⁺): 365,1.

Ví dụ tham chiếu 223: Etyl este của axit 1-[2-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-quinazolin-6-ylmetyl]-piperidin-4-cacboxylic



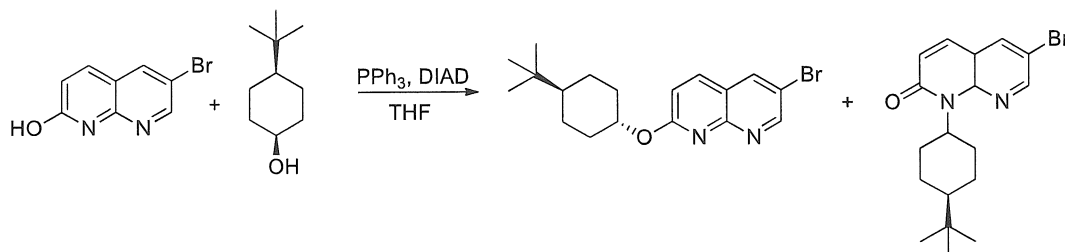
Tổng hợp etyl este của axit 1-[2-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-quinazolin-6-ylmetyl]-piperidin-4-cacboxylic theo cách tương tự như tổng hợp etyl este của axit 1-[2-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-quinoxalin-6-ylmetyl]-piperidin-4-cacboxylic. Phổ ESI-MS (M+H⁺): 454,1

Ví dụ tham chiếu 224: Axit 1-[2-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-quinazolin-6-ylmetyl]-piperidin-4-cacboxylic

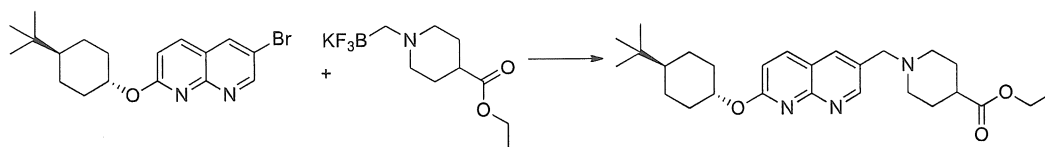


Tổng hợp axit 1-[2-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-quinazolin-6-ylmetyl]-piperidin-4-cacboxylic theo cách tương tự như tổng hợp axit 1-[2-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-quinoxalin-6-ylmetyl]-piperidin-4-cacboxylic. Phổ ESI-MS (M+H⁺): 426,3. ¹H NMR (400MHz, METANOL-d₄) δ ppm 0,92 (s, 9 H) 1,06 - 1,20 (m, 1 H) 1,20 - 1,34 (m, 2 H) 1,45 - 1,59 (m, 2 H) 1,76 - 1,98 (m, 3 H) 2,19 - 2,36 (m, 4 H) 3,04 - 3,18 (m, 1 H) 3,55 - 3,66 (m, 1 H) 4,50 (s, 2 H) 5,08 - 5,18 (m, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 7,94 - 7,99 (m, 1 H) 8,15 (d, J=1,51 Hz, 1 H) 9,37 (s, 1 H).

Ví dụ tham chiếu 225: 6-Brom-2-(4-tert-butyl-xyclohexyloxy)-1,8-naphtyridin

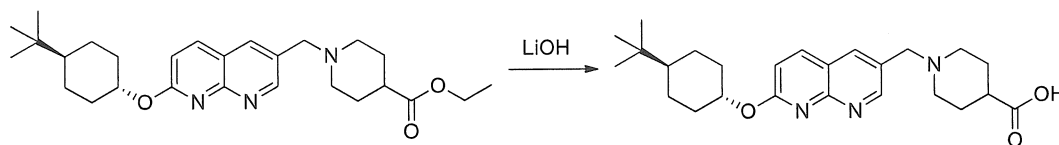


Tổng hợp 6-Brom-2-(4-tert-butyl-xyclohexyloxy)-1,8-naphtyridin theo cách tương tự như tổng hợp 6-Brom-2-(4-tert-butyl-xyclohexyloxy)-quinoxalin. Lưu ý rằng hợp chất mong muốn được tách ra bằng sắc ký cột nhanh. Phổ ESI-MS ($M+H^+$): 365,5. Ví dụ tham chiếu 226: Etyl este của axit 1-[7-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-[1,8]naphtyridin-3-ylmetyl]-piperidin- 4-cacboxylic



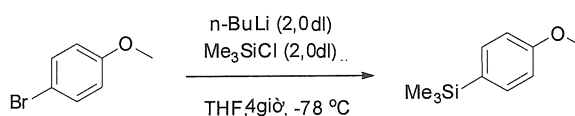
Tổng hợp etyl este của axit 1-[7-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-[1,8]naphtyridin-3-ylmetyl]-piperidin-4-cacboxylic theo cách tương tự như tổng hợp etyl este của axit 1-[2-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-quinoxalin-6-ylmetyl]-piperidin-4-cacboxylic. Phổ ESI-MS ($M+H^+$): 454,1.

Ví dụ tham chiếu 227: Axit 1-[7-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-[1,8]naphtyridin-3-ylmetyl]-piperidin- 4-cacboxylic



Tổng hợp axit 1-[7-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-[1,8]naphtyridin-3-ylmetyl]-piperidin- 4-cacboxylic theo cách tương tự như tổng hợp axit 1-[2-(4-tert-Butyl-xyclohexyloxy)-quinoxalin-6-ylmetyl]-piperidin-4-cacboxylic. Phổ ESI-MS ($M+H^+$): 426,2. 1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ ppm 0,94 (s, 9 H) 1,11 - 1,22 (m, 1 H) 1,24 - 1,38 (m, 2 H) 1,45 - 1,58 (m, 2 H) 1,90 - 2,00 (m, 2 H) 2,19 - 2,38 (m, 3 H) 3,09 - 3,25 (m, 1 H) 3,57 - 3,72 (m, 1 H) 4,57 (s, 2 H) 5,27 - 5,37 (m, 1 H) 7,14 (d, $J=9,04$ Hz, 1 H) 8,30 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H) 8,54 (d, $J=2,51$ Hz, 1 H) 8,97 (d, $J=2,51$ Hz, 1 H).

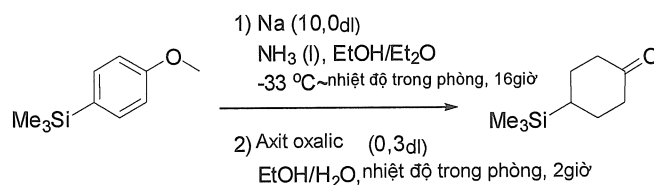
Ví dụ tham chiếu 228: (4-Metoxyphenyl)trimetylsilan



Hòa tan 4-Bromanisol (9,35g, 50,0mmol, 1,0 đương lượng) trong THF khan (200ml). Thêm Me_3SiCl (12,7mL, 100,0mmol, 2,0 đương lượng) vào ở $0^\circ C$ tiếp đó là $n-BuLi$ (2,5M trong hexan, 40ml, 100,0mmol, 2,0 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó thêm nước (150ml) vào, tách lớp hữu

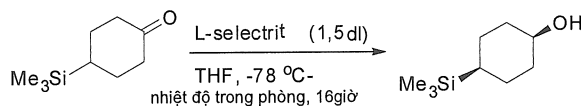
cơ và chiết lớp nước bằng Et₂O (150ml x2). Làm khô các phần chiết hữu cơ đã được gộp lại bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cô đặc trong chân không để thu được (4-metoxyphenyl)trimetylsilan là dầu màu vàng nhạt (8,1g, hiệu suất 90%). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 7,48 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 6,95 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 0,27 (s, 9H).

Ví dụ tham chiếu 229: 4-(Trimetylsilyl)xyclohexanon



Làm ngưng tụ amoniac (100ml) ở -78°C. Thêm dần dần (4-metoxyphenyl)trimetylsilan (18,0g, 0,1mol, 1,0 đương lượng) trong Et₂O khan (110ml) vào đó, tiếp đó là EtOH (80ml) và natri (23,0g, 1,0mol, 10,0 đương lượng) ở -33°C. Bổ sung thêm EtOH (50ml) vào và để cho hỗn hợp bay hơi amoniac trong khoảng hơn 16 giờ. Sau đó thêm nước (250ml) vào phần cặn và chiết hỗn hợp bằng Et₂O (250ml x3). Làm khô các phần chiết hữu cơ đã được gộp lại bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cô đặc trong chân không. Hòa tan sản phẩm thô trong EtOH (20ml) và H₂O (20ml) và sau đó thêm vào axit oxalic (2,71g, 0,03mol, 0,3 đương lượng). Khuấy dung dịch không màu thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó thêm nước (100ml) vào và chiết hỗn hợp bằng Et₂O (100ml x 3). Rửa các phần chiết hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (ete dầu mỏ/EtOAc = 10:1) để tạo ra 4-(trimetylsilyl)xyclohexanon là dầu màu vàng nhạt (14,0g, hiệu suất 72%). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 2,44-2,39 (m, 2H), 2,33-2,22 (m, 2H), 2,11-2,05 (m, 2H), 1,53-1,47 (m, 2H), 0,96-0,87 (m, 1H), 0,00 (s, 9H).

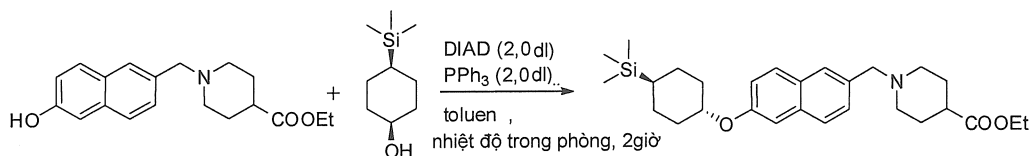
Ví dụ tham chiếu 230: Cis-4-(trimetylsilyl)xyclohexanol



Cho từng giọt dung dịch chứa 4-(trimetylsilyl)xyclohexanon (20g, 0,11mol, 1,0 đương lượng) trong THF khan (100ml) vào dung dịch chứa L-selectrit (165ml, 0,165mol, 1,5 đương lượng) trong THF khan (200ml) ở -78°C. Duy trì nhiệt độ đó trong 3 giờ, và sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ.

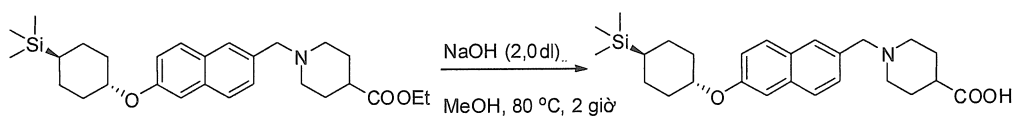
Sau đó làm nguội hỗn hợp đến 0°C trước khi làm lạnh đột ngột bằng nước. Làm ấm hỗn hợp thu được lên nhiệt độ trong phòng, và sau đó thêm dung dịch nước natri hydroxit (80ml, 3M) vào, tiếp đó là hydro peroxit (80ml, 30%). Sau khi khuấy trong 3 giờ, chiết hỗn hợp bằng EtOAc (300ml x3), và rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại với H₂O và nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, cô đặc để thu được phần cặn, phần cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (ete dầu mỏ/EtOAc = 10:1) để tạo ra sản phẩm *cis*-4-(trimetylsilyl)xyclohexanol là chất rắn màu trắng (10,0g, hiệu suất 51%).
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 4,05 (s, 1H), 1,75 (bs, 2H), 1,58-1,43 (m, 7H), 0,55 (bs, 1H), 0,00 (s, 9H).

Ví dụ tham chiếu 231: Etyl 1-((6-((trans-4-(trimetylsilyl)xyclohexyl)oxy) naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat



Quy trình điều chế etyl 1-((6-((trans-4-(trimetylsilyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat giống như quy trình điều chế etyl 1-((6-(4-isopropylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylat. Dầu màu vàng (130mg, hiệu suất 40%). Phổ LCMS m/z 468,3 [M+H]⁺.

Ví dụ tham chiếu 232: Axit 1-((6-(((trans-4-(trimetylsilyl)xyclohexyl)oxy) naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic



Quy trình điều chế axit 1-((6-(((trans-4-(trimetylsilyl)xyclohexyl)oxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic giống như quy trình điều chế axit 1-((6-(4-isopropylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-cacboxylic. Tinh chế hợp chất thô bằng sắc ký HPLC điều chế pha đảo (pha động là axetonitril và H₂O với TFA 0,05%) để thu được hợp chất theo tiêu đề là dầu màu vàng (40mg, hiệu suất 35%). Phổ LCMS m/z 440,3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 7,91 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,40-4,35 (m, 1H), 3,65-3,40 (m, 2H), 3,26-3,07 (m, 2H), 2,85-2,62 (m, 1H),

2,29-2,21 (m, 4H), 2,02-1,83 (m, 4H), 1,41-1,29 (m, 4H), 0,60-0,55 (m, 1H), 0,00 (s, 9H).

Ví dụ 233: Các phương pháp xác định hoạt tính

Các thử nghiệm hoạt tính thụ thể S1P

Các kết quả xác định tỷ lệ phần trăm hoạt hóa của chất chủ vận thu được bằng cách thử nghiệm các hợp chất mẫu và tham chiếu với đối chứng E_{max} cho mỗi thụ thể được xác định đặc tính. Các kết quả xác định tỷ lệ phần trăm ức chế của chất đối kháng thu được bằng cách thử nghiệm các hợp chất mẫu và tham chiếu với các giếng EC_{80} đối chứng cho mỗi thụ thể được xác định đặc tính. Các mẫu này được tiến hành phân tích bằng cách sử dụng quy trình thử nghiệm "Bổ sung riêng lẻ" để tiến hành thử nghiệm chất chủ vận và chất đối kháng. Thiết kế quy trình như sau:

Điều chế hợp chất

Dung dịch dự trữ gốc: Trừ khi có quy định khác, tất cả các hợp chất mẫu được pha loãng trong DMSO khan 100% bao gồm tất cả các lần pha loãng liên tiếp. Tất cả các giếng đối chứng có chứa nồng độ cuối của dung môi giống hệt như các giếng chứa hợp chất mẫu.

Đĩa chứa hợp chất dùng cho thử nghiệm: Các hợp chất mẫu được chuyển từ dung dịch dự trữ gốc vào trong đĩa con mà được sử dụng trong thử nghiệm này. Mỗi hợp chất mẫu được pha loãng vào trong dung dịch đệm thử nghiệm (1x HBSS với HEPES 20mM và Probenecid 2,5mM) với nồng độ thích hợp để đạt được các nồng độ cuối cùng.

Thử nghiệm Dòng Canxi: Dạng thức Thử nghiệm Chất chủ vận

Các hợp chất mẫu được cho lên đĩa với chuỗi pha loãng bốn lần, tám điểm thành hai mẫu phân tích như nhau với nồng độ đầu là $10\mu M$. Các nồng độ được mô tả ở đây phản ánh nồng độ cuối cùng của các hợp chất trong suốt quá trình thử nghiệm chất đối kháng. Trong suốt quá trình thử nghiệm chất chủ vận, các nồng độ của hợp chất cao hơn gấp 1,25 lần để cho phép đạt được nồng độ mong muốn cuối cùng nhờ pha loãng thêm bằng nồng độ EC_{80} của các chất chủ vận tham chiếu trong suốt quá trình thử nghiệm chất đối kháng.

Các chất chủ vận tham chiếu được xử lý như đã đề cập ở trên được dùng như đối chứng của thử nghiệm. Các chất chủ vận liên quan được xử lý như được mô tả ở trên đối với E_{max} .

Thử nghiệm được ghi lại trong 180 giây bằng cách sử dụng máy FLIPR^{TETRA} (Quá trình chạy thử nghiệm này bổ sung các hợp chất mẫu và chất chủ vận tham chiếu vào các giếng tương ứng). Khi hoàn thành quá trình chạy thử nghiệm “Bổ sung riêng lẻ” thứ nhất, thì đĩa thử nghiệm được lấy ra khỏi máy FLIPR^{TETRA} và đặt ở 25°C trong bảy (7) phút.

Thử nghiệm Dòng Canxi: Dạng thức Thử nghiệm Chất đối kháng

Sử dụng các giá trị EC₈₀ được xác định trong suốt quá trình thử nghiệm chất chủ vận, kích thích tất cả các giếng chứa hợp chất mẫu được ủ sẵn và chất đối kháng tham chiếu (nếu có) với nồng độ EC₈₀ của chất chủ vận tham chiếu. Đọc thử nghiệm này trong 180 giây bằng cách sử dụng máy FLIPR^{TETRA} (Thử nghiệm bổ sung chất chủ vận tham chiếu vào các giếng tương ứng - sau đó thu thập các kết quả đo huỳnh quang để tính toán các giá trị ức chế theo tỷ lệ phần trăm).

Xử lý số liệu

Các đĩa cần phải được hiệu chỉnh đường chuẩn thích hợp. Khi đã xử lý các hiệu chỉnh đường chuẩn, thì các giá trị đo huỳnh quang cực đại được xuất ra và được thực hiện thao tác số liệu để tính toán tỷ lệ phần trăm hoạt hóa, tỷ lệ phần trăm ức chế và Z'.

Về hoạt tính chủ vận của S1P1, các hợp chất ở các ví dụ 32, 34, 42, 56, 58, 60, 61, 75, 77, 100, 106, 131, 139, 145, 153, 171, 177, 179, 183, 187, 204, và 232, có các giá trị EC₅₀ nằm trong khoảng từ 50nM đến 10µM. Về hoạt tính đối kháng của S1P4, các hợp chất ở các ví dụ 15, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 42, 56, 57, 58, 60, 61, 75, 77, 100, 104, 106, 131, 133, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 153, 155, 163, 171, 177, 179, 183, 187, 191, 192, 195, 197, 199, 204, 210, 212, 214, và 232, có các giá trị IC₅₀ nằm trong khoảng từ 10nM đến 10µM. Về hoạt tính đối kháng của S1P5, các hợp chất ở các ví dụ 28, 32, 34, 38, 42, 104, 106, 131, 137, 139, 141, 143, 145, 149, 155, 161, 171, 177, 179, 183, 191, 192, 195, 197, 199, và 204 có các giá trị IC₅₀ nằm trong khoảng từ 100nM đến 5µM.

Thử nghiệm biệt hóa OPC

Các quần thể đã làm giàu chứa các tế bào thần kinh đệm ít gai được sinh trưởng từ những con chuột cái Sprague Dawley 2 ngày tuổi (P2) sau khi sinh. Não trước được cắt ra và đặt trong dung dịch nước muối đệm Hank (HBSS; Invitrogen, Grand Island, NY). Cắt các mô thành các mảnh kích thước 1mm và ủ ở 37°C trong 15 phút trong trypsin 0,01% và DNaza 10µg/ml. Cho các tế bào đã tách ra vào trong các bình nuôi

cấy mô T75 được phủ poly-L-lysine và cho sinh trưởng ở 37°C trong 10 ngày trong môi trường của Eagle được Dulbecco cải biến (DMEM) với huyết thanh thai bê 20% (Invitrogen). Các OPC A2B5⁺ được thu lại bằng cách lắng bình qua đêm với tốc độ 200 vòng/phút và 37°C, thu được quần thể tinh khiết 95%.

Về thử nghiệm biệt hóa, chất đối kháng nồng độ 2μM và 20μM hoặc các nồng độ tương tự của chất dẫn thuốc (DMSO) được áp dụng cho các OPC nuôi cấy trong môi trường chứa CNTF/T3. Sau 3 ngày ủ, tế bào bị phân giải và sau đó được phân tích bằng kỹ thuật MSD (Meso Scale Discovery-R). Nồng độ EC50 được tính bằng phần mềm Prism sử dụng các đường cong tế bào đáp ứng liều lượng hình sigmoid phi tuyến tính. Theo cách khác, các tế bào bị phân giải trong dung dịch đệm phân rã 80μL (HEPES 50mM [axit 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinetsulfonic], độ pH=7,5, NaCl 150mM, MgCl₂ 1,5mM, axit ethylen glycol tetraaxetic 1mM [EGTA], Triton X-100 1% và glyxerol 10%) trong 30 phút ở 4°C. Sau khi ly tâm ở 14.000g trong 15 phút, đun sôi các chất nổi trên bề mặt trong dung dịch đệm mẫu Laemmli, chạy điện di SDS-PAGE 4–20%, và phân tích bằng phương pháp lai thẩm protein (phương pháp Western blotting) với các kháng thể chống MBP, chống glucoprotein liên kết với myelin (MAG), hoặc chống beta actin. Các kháng thể thứ cấp được sử dụng lần lượt là kháng thể kháng IgG-HRP của chuột (horseradish peroxidaza) và kháng IgG-HRP của thỏ.

Các hợp chất ở các ví dụ 22, 26, 30, 32, 34, 36, 38, 42, 48, 52, 57, 58, 61, 62, 75, 77, 81, 83, 85, và 87 cho thấy hoạt tính trong khoảng từ + đến ++++ ở 20μM trong thử nghiệm OPC. Các hợp chất ở các ví dụ 15, 22, 30, 32, 36, 42, 48, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 75, 77, 83, 85, 88 cho thấy hoạt tính nằm trong khoảng từ + đến ++++ ở 2μM trong thử nghiệm OPC. Các hợp chất ở các ví dụ 22, 24, 26, 30, 32, 42, 58, 60, 61, và 77 có giá trị EC50 < 10μM.

Thử nghiệm quá trình myelin hóa tế bào thần kinh đệm ít gai OPC

Các neuron thần kinh vỏ não của phôi được cắt ra từ phôi thai 18 ngày tuổi (E18) của các con chuột Sprague Dawley, và sau đó được cho lên đĩa đặt trên các kính đáy được phủ poly-D-lysine (100μg/ml) và cho sinh trưởng trong môi trường neurobasal (môi trường chuyên dùng để nuôi tế bào thần kinh) được bổ sung B27 (Invitrogen) trong một tuần. Chuẩn bị các OPC A2B5⁺ như được mô tả ở trên và sau đó cho chúng vào các tế bào thần kinh vỏ não nuôi cấy. Một ngày sau, các nồng độ khác nhau của chất đối kháng thụ thể S1P4 và các thuốc thử đối chứng được áp dụng cho các môi

trường đồng nuôi cấy. Cung cấp các môi trường mới có chứa các nồng độ khác nhau của chất đối kháng thụ thể S1P4 hoặc các hợp chất đối chứng ba ngày một lần. Sau mười ngày, các môi trường đồng nuôi cấy được phân tích bằng điện di gel natri dodexyl sunfat polyacrylamit (SDS-PAGE)/ lai thấm protein (Western blot) để định lượng MAG, MBP, và MOG.

Thử nghiệm quá trình tái myelin hóa trong môi trường nuôi cấy lát cắt não

Lấy khoảng ba đến bốn lát cắt não dày 300µm liên tiếp từ đường giao nhau của thể chai cho đến chân hải mã ở các con chuột Sprague Dawley 17 ngày tuổi sau khi sinh (Charles River, Willmington, MA). Nuôi cấy các lát cắt não trong môi trường DMEM cơ sở được bổ sung huyết thanh ngựa 25% trong ba ngày, trước khi được xử lý bằng LPC 6mg/mL (Sigma L-4129) trong ba ngày nữa. Sau đó thay đổi môi trường, và ủ các lát cắt não với môi trường có chứa chất đối kháng thụ thể S1P4 hoặc chất dẫn thuốc đối chứng trong giai đoạn ba ngày cuối, sau đó hiển thị quá trình myelin hóa bằng thuốc nhuộm vàng đen (Millipore, Bedford, MA) theo quy trình của nhà sản xuất. Các hình ảnh được chụp bằng cách sử dụng kính hiển vi Leica M420 (Bannockburn, IL) và cường độ nhuộm của thể chai được phân tích bằng cách sử dụng phần mềm Metamorph (Molecular Devices, Downingtown, PA). Ba hoặc bốn lát cắt não được sử dụng cho mỗi nhóm điều trị.

Mô hình quá trình hủy myelin lysolexitin

Gây mê các con chuột Sprague Dawley trưởng thành (220-260g) bằng cách tiêm vào màng bụng một dung dịch hỗn hợp thuốc, bao gồm Ketamin (35mg/kg), Xylazin (6mg/kg) và Axepromazin (1mg/kg). Cạo lông ở phần lưng con vật từ chỗ dưới ngực đến vùng ngang lưng, sau đó làm vệ sinh bằng isopropano 70%, dung dịch Betadin Scrub, và isopropanol 70% lần nữa. Sau đó đặt con vật vào khung cố định vị trí.

Sau khi đảm bảo mức độ gây mê thích hợp, rạch da con vật dọc theo đường sống lưng ở trên vùng ngực. Rạch phần cân cơ mạc lưng và tách các cơ paraspinal (cơ cạnh sốngxương sống) từ các móm gai của các đốt sống ngực T-9 đến T-11. Hủy đốt sống T-10, và lấy phần màng mỏng ra bằng các kẹp cắt cỡ nhỏ. Khi vùng dây cột sống lưng được cho tiếp xúc, thì kim mao dẫn nhỏ bằng thủy tinh được đưa vào cột sống lưng tới độ sâu là 0,6mm. Tiêm thuốc thử làm hủy myelin, Lysolexitin 1,5µL 1% (LPC, Sigma# L1381) trong nước muối với tốc độ tiêm truyền là 2nL/giây được kiểm

soát bằng ống bơm tiêm siêu nhỏ (World Precision Instrument #micro4). Sau khi tiêm xong, thì đặt kim tiêm thêm 1 phút trước khi lấy ra. Khâu các cơ paraspinal và cân cơ mạc ngang lưng lại (chỉ khâu cỡ số 5). Khâu vết rạch da lại bằng các kẹp vết thương. Cho các động vật hồi phục khỏi trạng thái gây mê và quan sát chúng trong lồng ấp được làm ấm.

Tiêm dưới da (s.c.) Buprenorphin (0,05mg/kg) hai lần một ngày trong hai ngày nữa sau khi phẫu thuật con vật.

Ba ngày sau khi mổ lần đầu, tiêm vào các phần được xử lý bằng chất đối kháng thụ thể S1P4 (30pmol), LPA (30pmol) hoặc chất đối chứng (DMSO 0,1% trong nước muối) ở vùng tiêm ban đầu với liều lượng là 1,5µL với tốc độ tiêm truyền tương tự như đã nêu ở trên. Chín ngày sau khi mổ lần đầu, gây mê các con vật và truyền dịch qua tâm vị bằng heparin (10iu/mL) trong nước muối tiếp đó là PFA 4% trong PBS. Lấy tùy sống ra và đặt vào PFA qua đêm. Sau đó cắt tùy sống theo chiều dọc thành các phần có độ dày là 100µM và sau đó nhuộm màu bằng loxual fast blue 1% và việc đánh giá mô học quá trình tái myelin hóa và phục hồi được đánh giá dưới kính hiển vi.

Đối với việc điều trị toàn thân, các con vật được tiêm thuốc một lần mỗi ngày vào màng bụng bằng hoặc chất đối kháng thụ thể S1P4 (10mg/kg) hoặc chất đối chứng (HPCD 15% (hydroxypropyl-β-cyclodextrin)) 2 ngày sau khi mổ lần đầu. Chín ngày sau khi mổ lần đầu, làm chết các con vật này và xử lý tùy sống như đã nêu ở trên.

Quá trình huy động canxi

Các hợp chất mà không đặc hiệu đối với thụ thể S1P cụ thể nào có thể gây ra các tác dụng phụ không mong muốn. Do đó, các hợp chất được thử nghiệm để xác định tính đặc hiệu của các hợp chất đó. Do đó, các hợp chất thử nghiệm được đánh giá trong thử nghiệm huy động canxi. Quy trình này về cơ bản là như được mô tả trong tài liệu của Davis et al. (2005) là *Journal of Biological Chemistry*, tập 280, trang 9833-9841. Các thử nghiệm huy động canxi được thực hiện trong các tế bào CHEM tái tổ hợp di truyền biểu hiện thụ thể S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄, hoặc S1P₅ của người được mua từ hãng Millipore (Billerica, MA). Để phát hiện canxi tự do trong tế bào, các tế bào chứa S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄, hoặc S1P₅ được nhuộm bằng thuốc nhuộm FLIPR Canxi 4 bằng máy Molecular Devices (hãng Sunnyvale, CA). Chụp ảnh các tế bào về quá trình huy động canxi bằng cách sử dụng máy FLIPR^{TETRA} được lắp cột phân phối 96 giếng.

Các thử nghiệm sàng lọc in vivo

Phương pháp xác định tế bào lympho tuần hoàn: Hòa tan các hợp chất trong HPCD 30%. Cấp hợp chất với liều lượng 0,5 và 5mg/kg HPCD 30% gồm cả chất đối chứng âm cho các con chuột (giống đực C57bl/6, 6-10 tuần tuổi) qua ống thông theo đường miệng.

Gom máu từ xoang hố mắt 5 và 24 giờ sau khi cấp thuốc trong điều kiện gây mê ngắn bằng isofluran. Toàn bộ các mẫu máu được đem phân tích huyết học. Số lượng tế bào lympho ngoại vi được xác định bằng cách sử dụng máy phân tích tự động (HEMAVET™ 3700). Nhuộm màu tiểu quần thể tế bào lympho máu ngoại vi bằng các kháng thể đặc hiệu gắn chất nhuộm huỳnh quang flochrom và phân tích chúng bằng cách sử dụng máy phân loại tế bào hoạt hóa huỳnh quang (FACSCALIBUR™). Dùng ba con chuột để đánh giá hoạt tính suy giảm tế bào lympho của mỗi hợp chất sàng lọc.

Các hợp chất có công thức (I) có thể gây ra chứng giảm lympho bào toàn phần trong thời gian ngắn là 4 giờ hoặc ngắn hơn, cho đến trong thời gian dài là 48 giờ hoặc hơn; ví dụ, 4 đến 36 giờ, hoặc 5 đến 24 giờ. Trong một số trường hợp, hợp chất có công thức này có thể gây ra chứng giảm lympho bào toàn phần trong 5 giờ và chứng giảm lympho bào một phần trong 24 giờ. Liều lượng cần thiết để gây ra chứng giảm lympho bào có thể là trong khoảng từ, ví dụ, 0,001mg/kg đến 100mg/kg; hoặc 0,01mg/kg đến 10mg/kg. Liều lượng có thể là 10mg/kg hoặc thấp hơn, như 5mg/kg hoặc thấp hơn, 1mg/kg hoặc thấp hơn, hoặc 0,1mg/kg hoặc thấp hơn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất được chọn từ nhóm gồm:

axit 1-(((6-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)quinazolin-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-(1-(6-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)-2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-(((6-(4-isopropylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-(((6-(cis-4-tert-butylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-(((6-(4-(triflometyl)xyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-(((6-(4-ethylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-(((6-(4-butylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-(((6-(spiro[4.5]decan-8-yloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-(((6-(cis-4-ethylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-(((6-(trans-4-ethylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-(((6-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)quinolin-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-(6-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)-2-naphtoyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-(((6-((4-tert-butylxyclohexyliden)methyl)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-((2-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)quinolin-6-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-[6-(4-tert-butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmethyl]-4-etyl-piperidin-4-carboxylic;

axit 1-[6-(4-tert-butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmethyl]-4-propyl-piperidin-4-carboxylic;

axit 1-[6-(4-tert-butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmethyl]-3-metyl-piperidin-4-carboxylic;

axit 1-[6-(4-tert-butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmethyl]-4-phenyl-piperidin-4-carboxylic;

axit 1-[6-(4-tert-butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmethyl]-perhydro-azepin-4-carboxylic;

axit 1-[6-(4-tert-butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-4-hydroxy-piperidin-4-carboxylic;

axit {1-[6-(4-tert-butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-piperidin-4-yl}-axetic;

axit 1-[7-(trans-4-tert-butyl-xyclohexyloxy)-isoquinolin-3-ylmetyl]-piperidin-4-carboxylic;

axit 1-((6-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)-4-metyl-piperidin-4-carboxylic;

axit 1-((6-(xyclopentyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-((6-(xycloheptyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-((6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-((6-(spiro[5.5]undecan-3-yloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic;

axit 1-((6-(spiro[3.5]nonan-7-yloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic; và

axit 1-[6-(4-tert-butyl-xyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmetyl]-piperidin-2-carboxylic;

hoặc muối được dụng của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit 1-((6-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)quinazolin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic hoặc muối được dụng của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit 1-(1-(6-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)-2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-carboxylic hoặc muối được dụng của nó.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit 1-((6-(spiro[4.5]decan-8-yloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic hoặc muối được dụng của nó.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit 1-((6-(cis-4-ethylxyclohexyloxy)naphtalen-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic hoặc muối được dụng của nó.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit 1-((6-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)quinolin-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxylic hoặc muối được dụng của nó.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit 1-(6-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)-2-naphtoyl)piperidin-4-carboxylic hoặc muối được dụng của nó.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit 1-((6-((4-tert-butylxyclohexyliden)methyl)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic hoặc muối được dụng của nó.
9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit 1-((2-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)quinolin-6-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic hoặc muối được dụng của nó.
10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit 1-[6-(4-tert-butylxyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmethyl]-3-methyl-piperidin-4-carboxylic, hoặc muối được dụng của nó.
11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit 1-[6-(4-tert-butylxyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmethyl]-4-phenyl-piperidin-4-carboxylic, hoặc muối được dụng của nó.
12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit 1-[6-(4-tert-butylxyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmethyl]-pehydro-azepin-4-carboxylic hoặc muối được dụng của nó.
13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit {1-[6-(4-tert-butylxyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmethyl]-piperidin-4-yl}-axetic, hoặc muối được dụng của nó.
14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit 1-[7-(trans-4-tert-butylxyclohexyloxy)-isoquinolin-3-ylmethyl]-piperidin-4-carboxylic, hoặc muối được dụng của nó.
15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit 1-((6-(xyclopentyloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic, hoặc muối được dụng của nó.
16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit 1-((6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)naphtalen-2-yl)methyl)piperidin-4-carboxylic hoặc muối được dụng của nó.
17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit 1-[6-(4-tert-butylxyclohexyloxy)-naphtalen-2-ylmethyl]-piperidin-2-carboxylic, hoặc muối được dụng của nó.

18. Hợp chất hoặc muối được dùng theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó hợp chất này có ái lực với thụ thể S1P4 lớn hơn ít nhất 5 lần so với thụ thể S1P1, thụ thể S1P2, thụ thể S1P3, hoặc thụ thể S1P5.

19. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối được dùng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18, và chất mang hoặc tá dược được dùng.