



(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)



1-0030965

(51)⁸ C07D 487/04; A61K 31/519

(13) B

(21) 1-2018-01953

(22) 12/10/2016

(86) PCT/EP2016/074380 12/10/2016

(87) WO2017/064082 20/04/2017

(30) 15189600.8 13/10/2015 EP

(45) 25/02/2022 407

(43) 27/08/2018 365A

(73) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (DE)

Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany

(72) HOENKE, Christoph (DE); BERTANI, Barbara (IT); FERRARA, Marco (IT);

FOSSATI, Giacomo (IT); FRATTINI, Sara (IT); GIOVANNINI, Riccardo (DE);

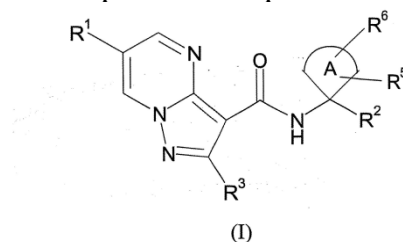
HOBSON, Scott (DE).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) DẪN XUẤT ETE VÒNG CỦA HỢP CHẤT PYRAZOLO[1,5-A]PYRIMIDIN-3-CARBOXYAMIT VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA DẪN XUẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dẫn xuất vòng ete của hợp chất pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxyamit có công thức chung (I) là chất ức chế phosphodiesteraza 2, hữu ích để điều trị các bệnh của hệ thần kinh trung ương và các bệnh khác.

Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất ete vòng của pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxy-amit có công thức chung (I) là chất ức chế phosphodiesteraza 2, hữu ích để điều trị các bệnh của hệ thần kinh trung ương và các bệnh khác.

Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến quy trình bào chế được phẩm cũng như quy trình điều chế hợp chất theo sáng chế.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Chất ức chế phosphodiesteraza 2 (PDE2) là đích trị liệu có triển vọng để điều trị chứng suy giảm nhận thức ở các bệnh như chứng tâm thần phân liệt, bệnh Alzheimer và bệnh trầm cảm. Chất ức chế PDE2 đã trở thành ứng cử viên sáng giá để cải thiện tính mềm dẻo của khớp thần kinh và chức năng nhớ.

Phosphodiesteraza (PDE) được biểu hiện ở hầu hết các tế bào của động vật có vú. Cho đến nay, đã nhận diện được mười một họ phosphodiesteraza ở động vật có vú. Đã biết rõ rằng PDE có quan hệ mật thiết với quá trình truyền tín hiệu của tế bào. Cụ thể, PDE đã được biết để làm bất hoạt nucleotit cAMP và/hoặc cGMP vòng.

PDE2 thủy phân cả cGMP và cAMP. Chúng đều được biểu hiện nhiều ở não cho thấy sự liên quan của chúng đến chức năng của hệ thần kinh trung ương.

Sự biểu hiện của PDE2 ở đồi hải mã, vỏ não và ở thể vân cho thấy sự liên quan về cơ chế học tập và ghi nhớ/nhận thức. Điều này còn được khẳng định bởi thực tế là việc tăng về số lượng của cả cGMP và cAMP có liên quan đến quá trình hình thành tiềm lực ngắn và dài hạn (long term potentiation-LTP). Các dữ liệu khác cũng xác nhận tác dụng điều chỉnh chức năng não của PDE2 và tác dụng hiệp đồng của PDE2 đối với sự nhận thức.

Thêm vào đó, sự biểu hiện của PDE2 ở nhân cạp (phần của thể vân), hành khứu giác, củ khứu giác và hạch hạnh nhân cũng khẳng định sự liên quan bổ sung của PDE2 ở bệnh lý lo âu và bệnh trầm cảm. Điều này được xác nhận bởi các nghiên cứu in vivo.

Điều thường được chấp nhận là (giả thuyết thuốc tự do) nồng độ thuốc tự do hoặc không gắn kết ở vị trí tác động chịu trách nhiệm cho hoạt tính được lý in vivo ở trạng

thái ổn định và, khi không có sự di chuyển hoạt tính, nồng độ thuốc tự do là như nhau ở các màng sinh học bất kỳ.

Với các thuốc dự định tác động vào hệ thần kinh trung ương (CNS), giả thiết là thuốc không gắn kết trong khoảng kẽ (interstitial spaces-ISF) ở não được tiếp xúc trực tiếp hoặc cân bằng với vị trí tác động. Vì dịch não tủy (CSF) được tiếp xúc trực tiếp với mô não, giả thiết là dễ dàng cân bằng với nồng độ dịch khe não, nồng độ CSF được sử dụng làm thước đo chung về nồng độ thuốc không gắn kết trong các nghiên cứu được lý tiền lâm sàng. Do đó, với các hợp chất dự định tác động vào hệ thần kinh trung ương, điều quan trọng là chúng phải đạt được nồng độ CSF cao và tỷ lệ CSF với huyết tương cao để có hoạt tính được lý cao ở CNS.

Ở trạng thái ổn định và khi không có sự di chuyển chủ động, hàm lượng não không gắn kết cũng có thể được ước lượng bằng nồng độ huyết tương không gắn kết dễ tiếp cận hơn bằng thử nghiệm bằng cách đo mức độ gắn kết protein huyết tương (plasma protein binding-PPB) giữa các loài.

Khả năng thấm qua màng cao và khi không có quá trình di chuyển hoạt tính tại hàng rào máu não (BBB-blood brain barrier) cùng với việc gắn kết mô huyết tương/não được coi là yếu tố quyết định việc xử lý thuốc trong CNS.

Độ ổn định trao đổi chất cao là mong muốn để đạt được sự tiếp xúc đáng kể của thuốc bên trong cơ thể.

Đã biết được một vài họ chất ức chế PDE2. Imidazotriazinon được bộc lộ trong WO 2002/068423 để điều trị ví dụ, sự thiếu hụt trí nhớ, các rối loạn nhận thức, chứng mất trí và bệnh Alzheimer. Oxindol được mô tả trong WO 2005/041957 để điều trị chứng mất trí. Các chất ức chế PDE2 khác là đã biết từ WO 2007/121319 để điều trị chứng lo âu và bệnh trầm cảm, từ WO 2013/034761, WO 2012/104293 và WO2013/000924 để điều trị các rối loạn tâm lý và thần kinh, từ WO 2006/072615, WO 2006/072612, WO 2006/024640 và WO 2005/113517 để điều trị bệnh viêm khớp, ung thư, chứng phù và sốc nhiễm trùng, từ WO 2005/063723 để điều trị suy thận và gan, rối loạn chức năng gan, hội chứng chân không nghỉ, các rối loạn thấp khớp, bệnh viêm khớp, viêm mũi, bệnh hen và béo phì, từ WO 2005/041957 để điều trị ung thư và các rối loạn huyết khối, từ WO 2006/102728 để điều trị chứng đau thắt ngực và chứng tăng huyết áp từ WO 2008/043461 để điều trị các rối loạn tim mạch, rối loạn chức năng cương cứng, chứng viêm và suy

thận và từ WO 2005/061497 để điều trị ví dụ, chứng mất trí, các rối loạn trí nhớ, ung thư và chứng loãng xương.

Benzodiazepin giống như chất ức chế PDE2 được mô tả trong WO 2005/063723 để điều trị thông thường các bệnh CNS bao gồm chứng lo âu, bệnh trầm cảm, ADHD, thoái hoá thần kinh, bệnh Alzheimer và chứng loạn tâm thần.

Các họ chất ức chế PDE2 mới hơn được mô tả trong WO 2015/096651, WO 2015/060368 và WO 2015/012328.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Đã phát hiện ra rằng hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I) là các chất ức chế phosphodiesteraza 2 hữu hiệu.

Bên cạnh đặc tính ức chế với enzym phosphodiesteraza 2, hợp chất theo sáng chế còn có các đặc tính có lợi như độ chọn lọc cao với PDE 10, gắn kết protein huyết tương thấp giữa các loài, tỷ lệ CSF với huyết tương cao, khả năng thâm mô thoả đáng và độ bền trao đổi chất cao.

Ví dụ, hợp chất theo sáng chế thể hiện sự gắn kết protein huyết tương thấp giữa các loài và kết quả là phần không gắn kết cao trong huyết tương, nồng độ cao trong dịch não tủy (CSF) và có tỷ lệ CSF với huyết tương cao, sẽ được coi là làm giảm liều hữu hiệu của hợp chất để điều trị bệnh và kết quả là có ưu điểm tiềm tàng nữa như giảm đến mức tối thiểu các tác dụng phụ. Thêm vào đó, hợp chất theo sáng chế có độ ổn định trao đổi chất ở mức cao ở cả loài gặm nhấm và không gặm nhấm, khả năng thâm qua màng tốt mà không có sự di chuyển chủ động tại BBB. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có trị số IC50 rất cao với PDE 10.

Do đó, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối của nó làm chất ức chế phosphodiesteraza 2.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dùng của nó làm chất ức chế phosphodiesteraza 2 và đạt được nồng độ cao trong dịch não tủy (CSF) và/hoặc có tỷ lệ CSF với huyết tương cao.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dùng của nó làm chất ức chế phosphodiesteraza 2 với mức độ gắn kết protein huyết tương thấp và do đó, phần không gắn kết giữa các loài cao.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó làm chất ức chế phosphodiesteraza 2 và thể hiện khả năng thâm qua màng tốt và dòng xả in vitro từ thấp đến vừa phải.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó làm chất ức chế phosphodiesteraza 2 và thể hiện độ ổn định trao đổi chất cao.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến dược phẩm, chứa ít nhất một hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, tùy ý cùng với một hoặc nhiều chất mang và/hoặc chất pha loãng trợ.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó hoặc dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó dùng để phòng ngừa và/hoặc điều trị các rối loạn đi kèm với sự tăng hoạt PDE2 và/hoặc sự giảm chức năng cAMP và/hoặc cGMP.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất theo sáng chế.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó hoặc dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó dùng để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh mà có thể ảnh hưởng bằng cách ức chế sự tăng hoạt PDE2 và/hoặc sự giảm chức năng cAMP và/hoặc cGMP, như (1) các rối loạn chứa triệu chứng của sự thiếu hụt nhận thức; (2) rối loạn tâm thần hữu cơ, bao gồm các rối loạn tâm thần thực tổn, triệu chứng, chứng mất trí; (3) chậm phát triển trí tuệ; (4) rối loạn cảm xúc khí sắc; (5) các rối loạn tâm lý, liên quan đến stress và thần kinh bao gồm các rối loạn lo âu; (6) các rối loạn cảm xúc và hành vi thường khởi phát từ thời niên thiếu hoặc thanh niên, hội chứng tăng động giảm chú ý (ADHD) bao gồm rối loạn phổ tự kỷ; (7) các rối loạn phát triển tâm lý, các rối loạn phát triển tâm thần về kỹ năng học tập; (8) chứng tâm thần phân liệt và các rối loạn tâm thần khác; (9) các rối loạn hành vi và nhân cách người trưởng thành; (10) các rối loạn hành vi và tâm thần do sử dụng thuốc; (11) các rối loạn vận động và ngoại tháp; (12) các rối loạn rời rạc và bất ngờ, chứng động kinh; (13) bệnh teo hệ thống ảnh hưởng chủ yếu tới hệ thần kinh trung ương, chứng mất điều hoà; (14) hội chứng hành vi ứng xử kết hợp với rối loạn sinh lý và yếu tố thể chất; (15) rối loạn chức năng sinh dục bao gồm ham muốn tình dục quá

mức; (16) các rối loạn giả tạo; (17) các rối loạn ám ảnh cưỡng bức; (18) bệnh trầm cảm; (19) các triệu chứng tâm thần kinh (ví dụ, triệu chứng trầm cảm trong bệnh Alzheimer); (20) chứng mất trí hỗn hợp; (21) chứng suy giảm nhận thức trong rối loạn tâm thần; (22) chứng suy giảm nhận thức trong rối loạn lưỡng cực và (23) chứng suy giảm nhận thức trong rối loạn trầm cảm nặng.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị, làm thuyên giảm và / hoặc phòng ngừa chứng suy giảm nhận thức có liên quan đến tri giác, sự tập trung, nhận thức, việc học tập, sự chú ý hoặc trí nhớ.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị làm thuyên giảm và / hoặc phòng ngừa như chứng suy giảm nhận thức do suy giảm khả năng học tập và ghi nhớ do tuổi tác, chứng mất trí nhớ do tuổi tác, chứng sa sút trí tuệ liên quan đến mạch, chấn thương sọ não, chứng đột quỵ, chứng sa sút trí tuệ xuất hiện sau khi bị chứng đột quỵ (chứng sa sút trí tuệ sau đột quỵ), chứng mất trí sau chấn thương, chứng suy giảm sự tập trung, chứng suy giảm sự tập trung ở trẻ em có vấn đề về học tập và ghi nhớ, bệnh Alzheimer, chứng sa sút trí tuệ thể Lewy, chứng sa sút trí tuệ có thoái hóa các thùy trán gồm cả hội chứng Pick, hội chứng Parkinson, chứng liệt trên nhân tiến triển, chứng sa sút trí tuệ có thoái hóa hạch nền - vỏ não, chứng xơ cứng cột bên teo cơ (amyotrophic lateral sclerosis - ALS), bệnh Huntington, chứng mất myelin, bệnh xơ cứng rải rác, chứng thoái hóa đồi thị, chứng sa sút trí tuệ Creutzfeldt-Jacob, chứng sa sút trí tuệ do HIV, bệnh tâm thần phân liệt có sa sút trí tuệ hoặc loạn tâm thần Korsakoff.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị bệnh Alzheimer.

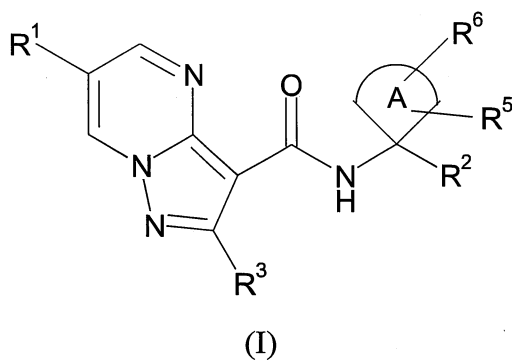
Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn đau, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chứng viêm, đau thần kinh và đau khớp.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn giấc ngủ, rối loạn lưỡng cực, hội chứng trao đổi chất, béo phì, bệnh tiểu đường, tăng đường huyết, rối loạn mỡ máu, suy giảm dung nạp glucoza, hoặc bệnh của tinh hoàn, não, ruột non, cơ xương, tim, phổi, tuyến ức hoặc lá lách.

Các mục đích khác của sáng chế sẽ được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này làm rõ một cách trực tiếp từ các nhận xét nêu trên và dưới đây.

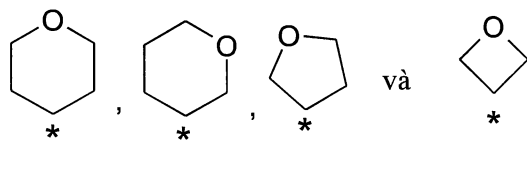
Mô tả chi tiết sáng chế

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



trong đó

A được chọn từ nhóm A^a bao gồm



trong đó các nhóm nêu trên được thế bằng một gốc R⁵ và một gốc R⁶;

R¹ được chọn từ nhóm R^{1a} bao gồm

halogen, C₁₋₃-alkyl- và C₃₋₆-xycloalkyl-

trong đó các nhóm C₁₋₃-alkyl-, và C₃₋₆-xycloalkyl- nêu trên có thể tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, NC- và HO-;

R² được chọn từ nhóm R^{2a} bao gồm

aryl và heteroaryl,

trong đó các nhóm aryl và heteroaryl nêu trên có thể tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế R⁴;

R³ được chọn từ nhóm R^{3a} bao gồm

H- và C₁₋₃-alkyl-,

trong đó các nhóm C₁₋₃-alkyl- nêu trên có thể tùy ý được thế bằng từ 1 đến 7 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen;

R⁴ độc lập với nhau được chọn từ nhóm R^{4a} bao gồm
halogen, NC-, HO-, C₁₋₄-alkyl- và C₁₋₃-alkyl-O-
trong đó các nhóm C₁₋₄-alkyl- và C₁₋₃-alkyl-O- nêu trên có thể tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm HO- và F-;

R⁵ được chọn từ nhóm R^{5a} bao gồm
H-, halogen, NC-, HO- và C₁₋₃-alkyl-,
trong đó nhóm C₁₋₃-alkyl- nêu trên có thể tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm HO- và F-
hoặc R⁵ và R⁶ cùng nhau tạo thành nhóm O=;

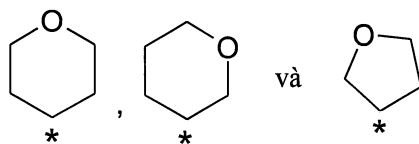
R⁶ được chọn từ nhóm R^{6a} bao gồm
H-, halogen, NC-, HO- và C₁₋₃-alkyl-,
trong đó nhóm C₁₋₃-alkyl- nêu trên có thể tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm HO- và F-
hoặc R⁵ và R⁶ cùng nhau tạo thành nhóm O=;

hoặc muối của nó.

Trừ khi có quy định khác, các nhóm, gốc, và phần tử thế, đặc biệt là R¹, R², R³, R⁴ và R⁵ là được xác định như trên và dưới đây. Nếu các gốc, phần tử thế, hoặc nhóm này xuất hiện vài lần trong một hợp chất, chúng có thể có nghĩa giống hoặc khác nhau. Một số nghĩa được ưu tiên của các nhóm và phần tử thế của hợp chất theo sáng chế sẽ được nêu dưới đây.

Theo một phương án khác của sáng chế

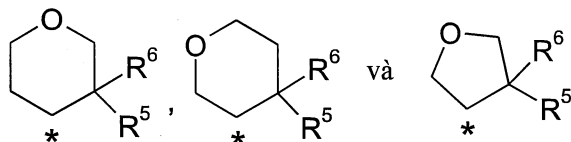
A được chọn từ nhóm A^b bao gồm



trong đó các nhóm nêu trên được thế bằng một gốc R^5 và một gốc R^6 ;

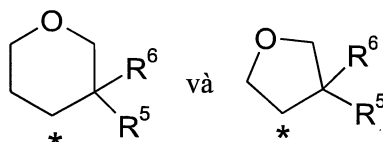
Theo một phương án khác của sáng chế

A được chọn từ nhóm A^c bao gồm



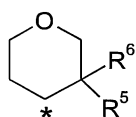
Theo một phương án khác của sáng chế

A được chọn từ nhóm A^d bao gồm



Theo một phương án khác của sáng chế

A được chọn từ nhóm A^e bao gồm



Theo một phương án khác của sáng chế

R¹ được chọn từ nhóm R^{1b} bao gồm

F-, Cl-, C₁₋₃-alkyl- và C₃₋₆-xycloalkyl-,

trong đó các nhóm C₁₋₃-alkyl- và C₃₋₆-xycloalkyl- nêu trên có thể tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm F-.

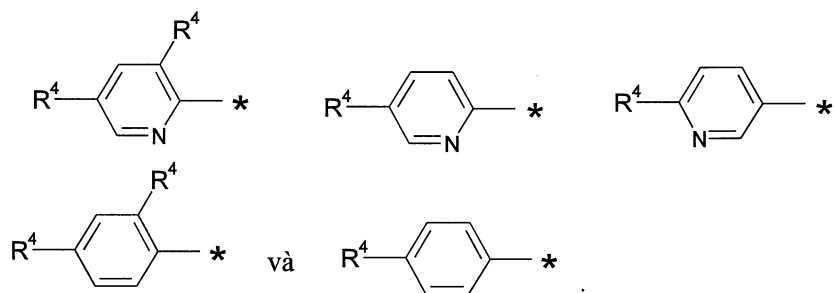
Theo một phương án khác của sáng chế
 R^1 được chọn từ nhóm R^{1c} bao gồm
 F-, H_3C - và xyclopropyl-.

Theo một phương án khác của sáng chế
 R^1 được chọn từ nhóm R^{1d} bao gồm
 H_3C - và xyclopropyl-.

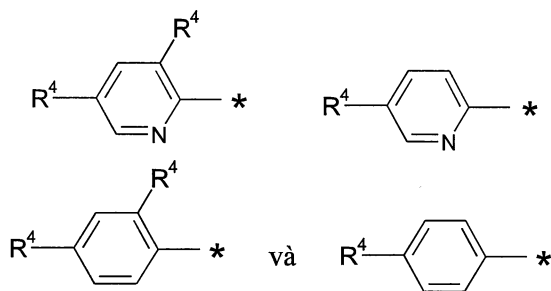
Theo một phương án khác của sáng chế
 R^2 được chọn từ nhóm R^{2b} bao gồm
 quinoliny, phenyl và pyridynyl,
 trong đó các nhóm quinolin, phenyl và pyridyl- nêu trên có thể tùy ý
 được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế R^4 .

Theo một phương án khác của sáng chế
 R^2 được chọn từ nhóm R^{2c} bao gồm
 phenyl và pyridyl,
 trong đó các nhóm phenyl và pyridyl- nêu trên có thể tùy ý được thế
 bằng từ 1 đến 2 phần tử thế R^4 .

Theo một phương án khác của sáng chế
 R^2 được chọn từ nhóm R^{2d}

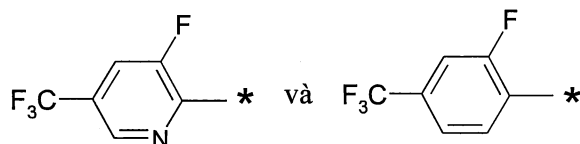


Theo một phương án khác của sáng chế
 R^2 được chọn từ nhóm R^{2e}



Theo một phương án khác của sáng chế

R^2 được chọn từ nhóm R^{2f}



Theo một phương án khác của sáng chế

R^3 được chọn từ nhóm R^{3b} bao gồm

H-, H_3C -, F_3C -, F_2HC -, FH_2C - và F_3C -.

Theo một phương án khác của sáng chế

R^3 được chọn từ nhóm R^{3c} bao gồm

H- và H_3C -.

Theo một phương án khác của sáng chế

R^3 được chọn từ nhóm R^{3d} là H-.

Theo một phương án khác của sáng chế

R^4 độc lập với nhau được chọn từ nhóm R^{4b} bao gồm

halogen, C_{1-4} -alkyl- và C_{1-3} -alkyl-O-

trong đó các nhóm C_{1-4} -alkyl- và C_{1-3} -alkyl-O- nêu trên có thể tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm HO-, và F-.

Theo một phương án khác của sáng chế

- R⁴ độc lập với nhau được chọn từ nhóm R^{4c} bao gồm
halogen, C₁₋₃-alkyl-, F₃C-O-, F₂HC-O-, FH₂C-O- và H₃C-O-,
trong đó nhóm C₁₋₃-alkyl- nêu trên có thể tùy ý được thế bằng từ 1 đến
5 F-.

Theo một phương án khác của sáng chế

- R⁴ độc lập với nhau được chọn từ nhóm R^{4d} bao gồm
F, Cl, Br, F₃C-, F₂HC-, FH₂C-, H₃C-, F₃C-O-, F₂HC-O-, FH₂C-O- và H₃C-
O-.

Theo một phương án khác của sáng chế

- R⁴ độc lập với nhau được chọn từ nhóm R^{4e} bao gồm
F, Cl, F₃C-, F₃C-O- và H₃C-O-.

Theo một phương án khác của sáng chế

- R⁴ độc lập với nhau được chọn từ nhóm R^{4f} bao gồm
F và F₃C-.

Theo một phương án khác của sáng chế

- R⁵ được chọn từ nhóm R^{5b} bao gồm
H-, HO- và C₁₋₂-alkyl-,
trong đó nêu trên C₁₋₂-alkyl-nhóm có thể tùy ý được thế bằng từ 1 đến
5 F-,
hoặc R⁵ và R⁶ cùng nhau tạo thành nhóm O=.

Theo một phương án khác của sáng chế

- R⁵ được chọn từ nhóm R^{5c} bao gồm
H- và HO-.

Theo một phương án khác của sáng chế

R^5 được chọn từ nhóm R^{5d}
HO-.

Theo một phương án khác của sáng chế
 R^6 được chọn từ nhóm R^{6b} bao gồm
 H- và C_{1-2} -alkyl-,
 trong đó nêu trên C_{1-2} -alkyl-nhóm có thể tùy ý được thế bằng từ 1 đến
 5 F-,
 hoặc R^5/R^6 cùng nhau tạo thành nhóm O=.

Theo một phương án khác của sáng chế
 R^6 được chọn từ nhóm R^{6c} bao gồm
 H và H_3C -,
 trong đó nhóm methyl nêu trên có thể tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 F-,

Theo một phương án khác của sáng chế
 R^6 được chọn từ nhóm R^{6d} bao gồm
 H- và H_3C -.

Mỗi A^x , R^{1x} , R^{2x} , R^{3x} , R^{4x} , R^{5x} và R^{6x} thể hiện một phương án riêng, đặc trưng cho phần tử thể tương ứng như được mô tả trên đây. Do đó, được thể hiện trong các định nghĩa nêu trên, các phương án riêng rẽ của khía cạnh thứ nhất của sáng chế được thể hiện đặc điểm bằng thuật ngữ (A^x , R^{1x} , R^{2x} , R^{3x} , R^{4x} , R^{5x} và R^{6x}), trong đó với mỗi chỉ số x, một con số riêng rẽ được đưa ra trong khoảng từ “a” đến chữ cao nhất nêu trên. Toàn bộ các phương án riêng rẽ được mô tả bằng các thuật ngữ trong dấu ngoặc đơn với toàn bộ sự hoán vị của chỉ số x, chỉ các định nghĩa nêu trên, cũng được bao hàm trong sáng chế.

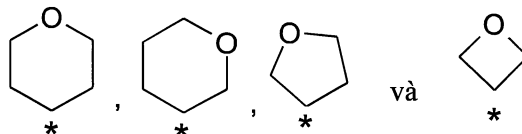
Bảng 1 sau thể hiện các phương án E-1 đến E-39 này theo sáng chế được coi là được ưu tiên. Phương án E-39, được thể hiện bằng các số liệu trong dòng cuối cùng trong Bảng 1, là phương án được ưu tiên nhất.

Bảng 1: Các phương án E-1 đến E-39 của sáng chế

	A ^x	R ^{1x}	R ^{2x}	R ^{3x}	R ^{4x}	R ^{5x}	R ^{6x}
E-1	A ^a	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4b}	R ^{5a}	R ^{6a}
E-2	A ^a	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3b}	R ^{4b}	R ^{5a}	R ^{6a}
E-3	A ^a	R ^{1b}	R ^{2b}	R ^{3b}	R ^{4c}	R ^{5a}	R ^{6a}
E-4	A ^a	R ^{1c}	R ^{2b}	R ^{3b}	R ^{4d}	R ^{5a}	R ^{6a}
E-5	A ^a	R ^{1c}	R ^{2b}	R ^{3c}	R ^{4e}	R ^{5b}	R ^{6b}
E-6	A ^b	R ^{1b}	R ^{2b}	R ^{3b}	R ^{4b}	R ^{5a}	R ^{6a}
E-7	A ^b	R ^{1c}	R ^{2b}	R ^{3c}	R ^{4e}	R ^{5b}	R ^{6b}
E-8	A ^c	R ^{1c}	R ^{2b}	R ^{3b}	R ^{4b}	R ^{5b}	R ^{6b}
E-9	A ^c	R ^{1c}	R ^{2b}	R ^{3c}	R ^{4e}	R ^{5b}	R ^{6b}
E-10	A ^c	R ^{1c}	R ^{2c}	R ^{3b}	R ^{4c}	R ^{5b}	R ^{6b}
E-11	A ^c	R ^{1d}	R ^{2c}	R ^{3c}	R ^{4d}	R ^{5b}	R ^{6b}
E-12	A ^c	R ^{1d}	R ^{2c}	R ^{3d}	R ^{4e}	R ^{5b}	R ^{6b}
E-13	A ^c	R ^{1d}	R ^{2c}	R ^{3d}	R ^{4f}	R ^{5c}	R ^{6c}
E-14	A ^c	R ^{1d}	R ^{2d}	R ^{3b}	R ^{4c}	R ^{5b}	R ^{6b}
E-15	A ^c	R ^{1d}	R ^{2d}	R ^{3c}	R ^{4d}	R ^{5b}	R ^{6b}
E-16	A ^c	R ^{1d}	R ^{2d}	R ^{3c}	R ^{4f}	R ^{5d}	R ^{6d}
E-17	A ^c	R ^{1d}	R ^{2d}	R ^{3d}	R ^{4e}	R ^{5b}	R ^{6b}
E-18	A ^c	R ^{1d}	R ^{2d}	R ^{3d}	R ^{4f}	R ^{5c}	R ^{6c}
E-19	A ^c	R ^{1d}	R ^{2e}	R ^{3b}	R ^{4b}	R ^{5b}	R ^{6b}
E-20	A ^c	R ^{1d}	R ^{2e}	R ^{3b}	R ^{4b}	R ^{5c}	R ^{6c}
E-21	A ^c	R ^{1d}	R ^{2e}	R ^{3c}	R ^{4d}	R ^{5b}	R ^{6b}
E-22	A ^c	R ^{1d}	R ^{2e}	R ^{3c}	R ^{4d}	R ^{5c}	R ^{6c}
E-23	A ^c	R ^{1d}	R ^{2e}	R ^{3c}	R ^{4e}	R ^{5b}	R ^{6b}
E-24	A ^c	R ^{1d}	R ^{2e}	R ^{3c}	R ^{4e}	R ^{5c}	R ^{6c}
E-25	A ^c	R ^{1d}	R ^{2e}	R ^{3d}	R ^{4e}	R ^{5b}	R ^{6b}
E-26	A ^c	R ^{1d}	R ^{2e}	R ^{3d}	R ^{4e}	R ^{5c}	R ^{6c}
E-27	A ^c	R ^{1d}	R ^{2f}	R ^{3c}	-	R ^{5d}	R ^{6d}
E-28	A ^c	R ^{1d}	R ^{2f}	R ^{3d}	-	R ^{5d}	R ^{6d}
E-29	A ^d	R ^{1c}	R ^{2c}	R ^{3b}	R ^{4d}	R ^{5b}	R ^{6b}
E-30	A ^d	R ^{1c}	R ^{2d}	R ^{3b}	R ^{4e}	R ^{5c}	R ^{6c}
E-31	A ^d	R ^{1c}	R ^{2e}	R ^{3c}	R ^{4e}	R ^{5d}	R ^{6d}
E-32	A ^d	R ^{1d}	R ^{2f}	R ^{3c}	-	R ^{5d}	R ^{6d}
E-33	A ^e	R ^{1c}	R ^{2c}	R ^{3b}	R ^{4d}	R ^{5b}	R ^{6b}
E-34	A ^e	R ^{1c}	R ^{2d}	R ^{3b}	R ^{4e}	R ^{5c}	R ^{6c}
E-35	A ^e	R ^{1c}	R ^{2e}	R ^{3c}	R ^{4e}	R ^{5d}	R ^{6d}
E-36	A ^e	R ^{1c}	R ^{2f}	R ^{3b}	-	R ^{5b}	R ^{6b}
E-37	A ^e	R ^{1d}	R ^{2f}	R ^{3c}	-	R ^{5c}	R ^{6c}
E-38	A ^e	R ^{1d}	R ^{2f}	R ^{3c}	-	R ^{5d}	R ^{6d}
E-39	A ^e	R ^{1d}	R ^{2f}	R ^{3d}	-	R ^{5d}	R ^{6d}

Do đó, ví dụ, E-1 bao hàm hợp chất có công thức (I),
trong đó

A được chọn từ nhóm A^a bao gồm



trong đó các nhóm nêu trên được thế bằng một gốc R⁵ và một gốc R⁶;

R¹ được chọn từ nhóm R^{1a} bao gồm

halogen, C₁₋₃-alkyl- và C₃₋₆-xycloalkyl-

trong đó các nhóm C₁₋₃-alkyl-, và C₃₋₆-xycloalkyl- nêu trên có thể tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, NC- và HO-;

R² được chọn từ nhóm R^{2a} bao gồm

aryl và heteroaryl,

trong đó các nhóm aryl và heteroaryl nêu trên có thể tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế R⁴;

R³ được chọn từ nhóm R^{3a} bao gồm

H- và C₁₋₃-alkyl-,

trong đó các nhóm C₁₋₃-alkyl- nêu trên có thể tùy ý được thế bằng từ 1 đến 7 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen;

R⁴ độc lập với nhau được chọn từ nhóm R^{4b} bao gồm

halogen, C₁₋₄-alkyl- và C₁₋₃-alkyl-O-

trong đó các nhóm C₁₋₄-alkyl- và C₁₋₃-alkyl-O- nêu trên có thể tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm HO-, và F-.

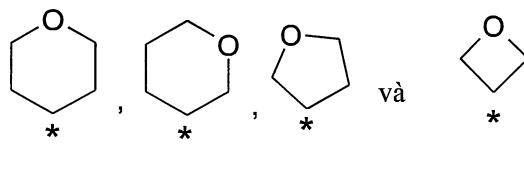
R^5 được chọn từ nhóm R^{5a} bao gồm
 H-, halogen, NC-, HO- và C_{1-3} -alkyl-,
 trong đó nhóm C_{1-3} -alkyl- nêu trên có thể tùy ý được thế bằng từ 1 đến
 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm HO- và F-
 hoặc R^5 và R^6 cùng nhau tạo thành nhóm O=;

R^6 được chọn từ nhóm R^{6a} bao gồm
 H-, halogen, NC-, HO- và C_{1-3} -alkyl-,
 trong đó nhóm C_{1-3} -alkyl- nêu trên có thể tùy ý được thế bằng từ 1 đến
 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm HO- và F-
 hoặc R^5 và R^6 cùng nhau tạo thành nhóm O=;

hoặc muối của nó.

Do đó, ví dụ, E-5 bao hàm hợp chất có công thức (I),
 trong đó

A được chọn từ nhóm A^a bao gồm



trong đó các nhóm nêu trên được thế bằng một gốc R^5 và một gốc R^6 ;

R^2 được chọn từ nhóm R^{2b} bao gồm
 quinolinyl, phenyl và pyridinyl,
 trong đó các nhóm quinolin, phenyl và pyridyl- nêu trên có thể tùy ý
 được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế R^4 .

R^3 được chọn từ nhóm R^{3c} bao gồm
 H- và H_3C -;

R^4 được lập với nhau được chọn từ nhóm R^{4e} bao gồm
F, Cl, F_3C- , F_3C-O- và H_3C-O- ;

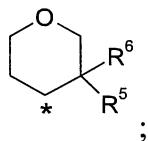
R^5 được chọn từ nhóm R^{5b} bao gồm
H-, HO- và C_{1-2} -alkyl-,
trong đó nêu trên C_{1-2} -alkyl-nhóm có thể tùy ý được thế bằng từ 1 đến
5 F-,
hoặc R^5 và R^6 cùng nhau tạo thành nhóm O=.

R^6 được chọn từ nhóm R^{6b} bao gồm
H- và C_{1-2} -alkyl-,
trong đó nhóm C_{1-2} -alkyl- nêu trên có thể tùy ý được thế bằng từ 1 đến
5 F-,
hoặc R^5/R^6 cùng nhau tạo thành nhóm O=.

hoặc muối của nó.

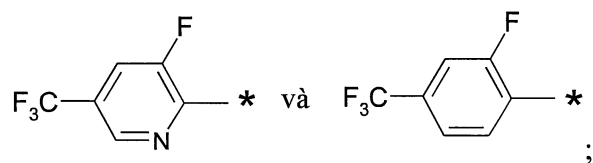
Do đó, ví dụ, E-39 bao hàm hợp chất có công thức (I),
trong đó

A được chọn từ nhóm A^e bao gồm



R^1 được chọn từ nhóm R^{1d} bao gồm
 H_3C- và xyclopropyl-;

R^2 được chọn từ nhóm R^{2f}



R³ được chọn từ nhóm R^{3d} là H-.

R⁵ được chọn từ nhóm R^{5d}
HO-;

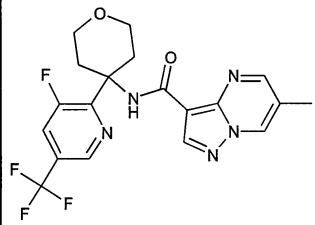
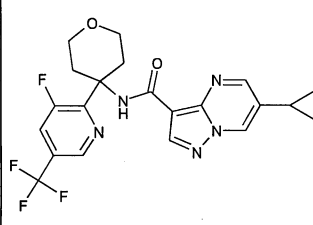
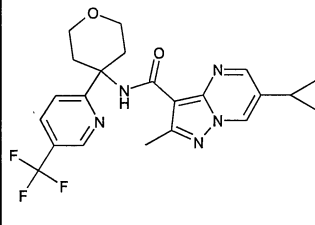
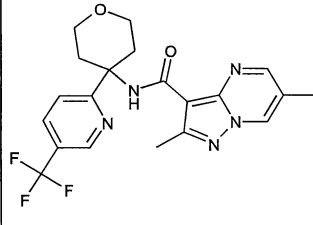
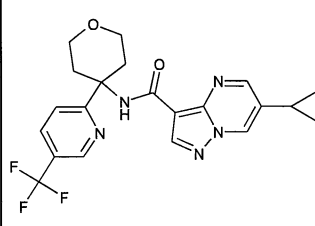
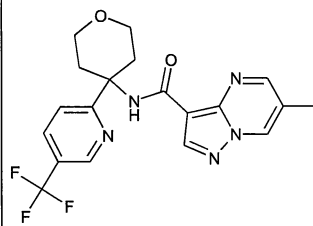
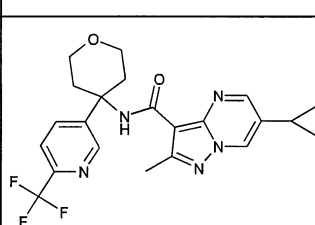
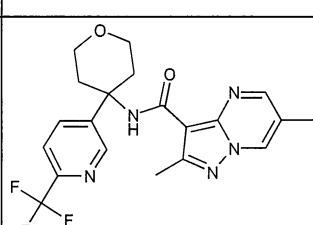
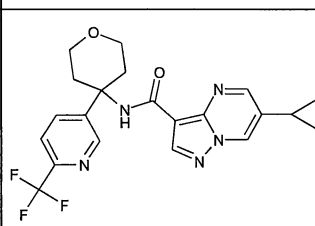
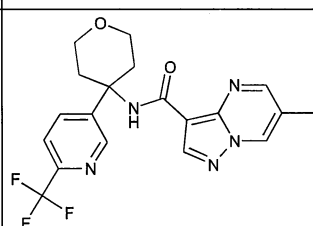
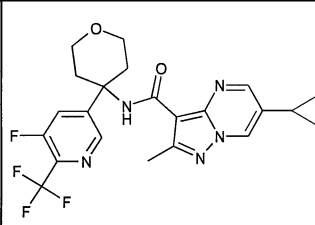
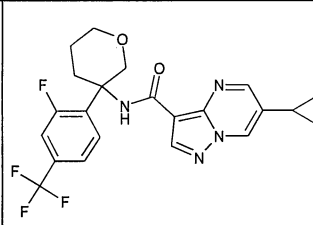
R⁶ được chọn từ nhóm R^{6d} bao gồm
H- và metyl-;

hoặc muối của nó.

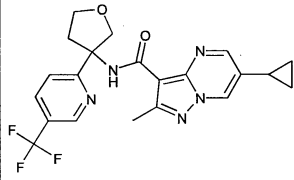
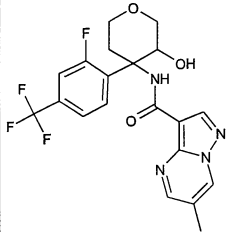
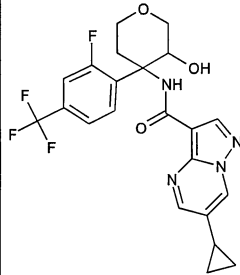
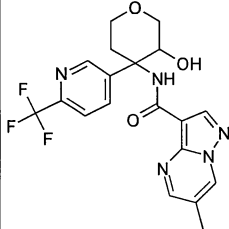
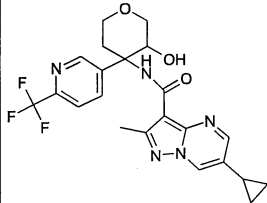
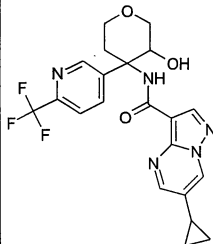
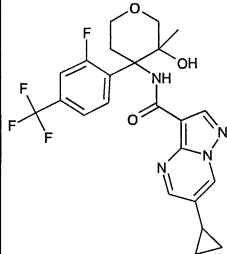
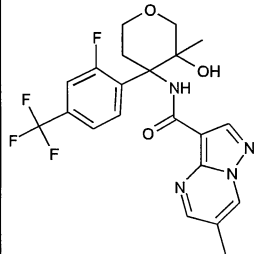
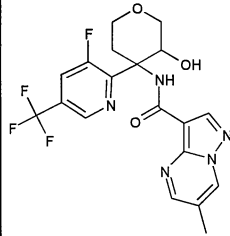
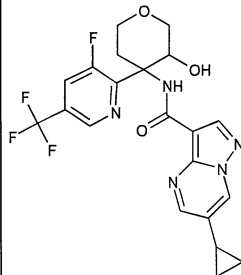
Được ưu tiên hơn là các hợp chất được liệt kê trong Bảng 2:

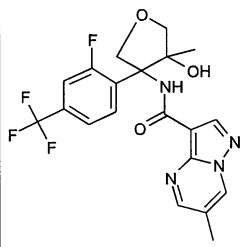
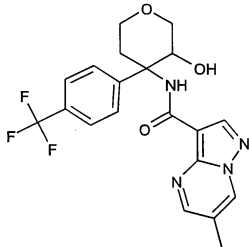
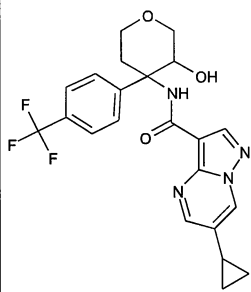
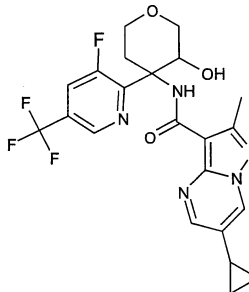
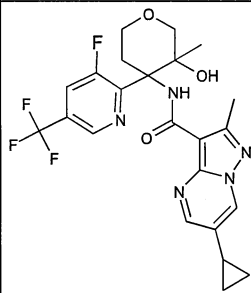
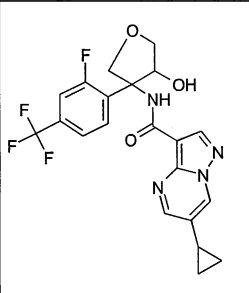
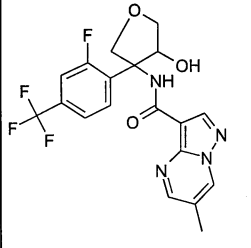
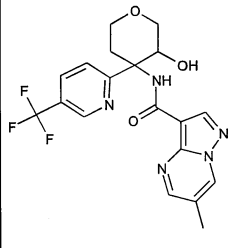
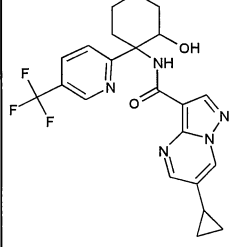
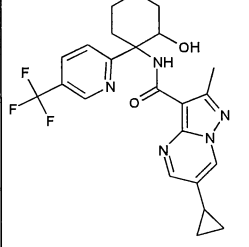
Hợp chất số	Cấu tạo	Hợp chất số	Cấu tạo
I		II	
III		IV	

V		VI	
VII		VIII	
IX		X	
XI		XII	
XIII		XIV	
XV		XVI	
XVII		XVIII	

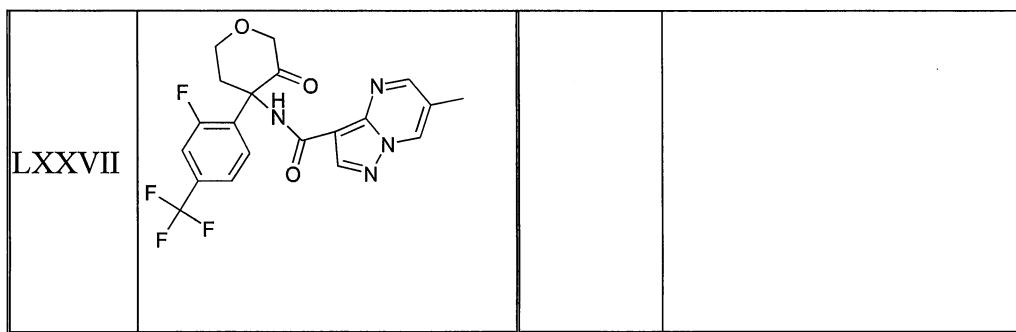
XIX		XX	
XXI		XXII	
XXIII		XXIV	
XXV		XXVI	
XXVII		XXVIII	
XXIX		XXX	

XXXI		XXXII	
XXXIII		XXXIV	
XXXV		XXXVI	
XXXVII		XXXVIII	
XXXIX		XL	
XLI		XLII	
XLIII		XLIV	

XLV		XLVI	
XLVII		XLVIII	
XLIX		L	
LI		LII	
LIII		LIV	

LV		LVI	
LVII		LVIII	
LIX		LX	
LXI		LXII	
LXIII		LXIV	

LXV		LXVI	
LXVII		LXVIII	
LXIX		LXX	
LXXI		LXXII	
LXXIII		LXXIV	
LXXV		LXXVI	



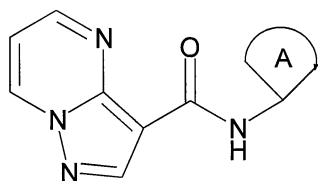
hoặc muối của hợp chất này.

Một số thuật ngữ được sử dụng ở trên và dưới đây để mô tả hợp chất theo sáng chế sẽ được định nghĩa chi tiết hơn dưới đây.

Các thuật ngữ không được xác định cụ thể ở đây nên lấy nghĩa được gán cho chúng bởi một người có kỹ năng trong lĩnh vực theo bậc lộ và ngữ cảnh. Tuy nhiên, theo sử dụng trong bản mô tả này, trừ khi được xác định ngược lại, các thuật ngữ sau đây có ý nghĩa được chỉ rõ và những quy ước sau đây được tuân thủ.

Trong các nhóm, các gốc hoặc các phần định nghĩa dưới đây, số lượng nguyên tử cacbon thường được xác định ở trước nhóm, ví dụ C₁₋₆-alkyl có nghĩa là nhóm hoặc gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Nói chung, với các nhóm gồm hai hoặc nhiều phân nhóm, phân nhóm gọi tên cuối cùng là điểm liên kết gốc, ví dụ, nhóm thế "aryl-C₁₋₃-alkyl" nghĩa là nhóm aryl mà được liên kết với nhóm C₁₋₃-alkyl, nhóm này được liên kết với phân tử lõi hoặc với nhóm mà nhóm thế được liên kết với nó.

Trong sáng chế, thuật ngữ “phân tử lõi” được xác định bằng cấu trúc sau:



Nói chung, điểm gắn kết của gốc đã cho với nhóm khác có thể thay đổi, nghĩa là, nguyên tử có khả năng bất kỳ, mang hydro để thế, trong gốc này có thể là vết liên kết với nhóm được gắn vào, trừ khi có quy định khác.

Nếu hợp chất theo sáng chế được mô tả ở dạng tên hóa học và dạng công thức, trong trường hợp có bất kỳ sự không nhất quán nào, thì công thức chiếm ưu thế.

Dấu hoa thị có thể được sử dụng trong các công thức để chỉ ra liên kết hoặc điểm gắn kết được nối với phân tử lõi, phần còn lại của phân tử hoặc với phân tử thế mà chúng gắn vào như đã được xác định.

Trừ khi được chỉ ra cụ thể, trong toàn bộ phần mô tả và yêu cầu bảo hộ, một tên hoặc công thức hóa học xác định sẽ bao hàm cả các tautome và tất cả các chất đồng phân lập thể, quang học và hình học (ví dụ, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các chất đồng phân E/Z, v.v.) và các chất triệt quang của chúng cũng như các hỗn hợp với tỷ lệ khác nhau của các chất đồng phân đối ảnh riêng biệt, hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của dạng bất kỳ trong số các dạng nêu trên khi các chất đồng phân và các chất đồng phân đối ảnh như vậy tồn tại, cũng như các muối, bao gồm cả muối được dụng của chúng và các solvat của chúng, ví dụ như các hydrat bao gồm cả các solvat của các hợp chất tự do hoặc các solvat của muối của hợp chất.

Thuật ngữ "được dụng" hoặc "sinh lý dụng" được dùng trong bản mô tả này để chỉ các hợp chất, nguyên liệu, chế phẩm và/hoặc các dạng liều mà, trong phạm vi của đánh giá y tế thích hợp, thích hợp để dùng tiếp xúc với mô người và động vật mà không gây độc hại, kích ứng, phản ứng dị ứng quá mức hoặc không gây ra vấn đề hoặc biến chứng khác và tương xứng với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "muối được dụng" hoặc "muối sinh lý dụng" được dùng để chỉ các dẫn xuất của các hợp chất được bộc lộ ở đây, trong đó hợp chất gốc được cải biến bằng cách tạo ra các muối axit hoặc bazơ của nó. Ví dụ về các muối được dụng hoặc muối sinh lý dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối axit vô cơ hoặc hữu cơ của các gốc bazơ như các amin; các muối kiềm hoặc hữu cơ của các gốc axit như các axit cacboxylic; và muối tương tự. Ví dụ, các muối như vậy bao gồm các muối từ amoniac, L-arginin, betain, benetamin, benzathin, canxi hydroxit, cholin, deanol, dietanolamin (2,2'-iminobis(etanol)), dietylamin, 2-(dietylamin)-etanol, 2-aminoetanol, etylendiamin, N-etyl-glucamin, hydrabamin, 1H-imidazol, lysin, magie hydroxit, 4-(2-hydroxyetyl)-morpholin, piperazin, kali hydroxit, 1-(2-hydroxyetyl)-pyrolidin, natri hydroxit, trietanolamin (2,2',2"-nitrilotris(etanol)), trometamin, kẽm hydroxit, axit axetic, axit 2,2-diclo-axetic, axit adipic, axit alginic, axit ascorbic, axit L-aspartic, axit benzensulfonic, axit benzoic, axit 2,5-dihydroxybenzoic, axit 4-axetamido-

benzoic, axit (+)-camphoric, axit (+)camphor-10-sulfonic, axit cacbonic, axit xinnamic, axit xitric, axit xyclamic, axit decanoic, axit dodexylsulfuric, axit etan-1,2-disulfonic, axit etansulfonic, axit 2hydroxy-etansulfonic, axit etylendiamintetraaxetic, axit formic, axit fumaric, axit galactaric, axit gentisic, axit D-glucoheptonic, axit D-gluconic, axit D-glucuronic, axit glutamic, axit glutaric, axit 2-oxo-glutaric, axit glyxerophosphoric, glyxin, axit glycolic, axit hexanoic, axit hippuric, axit hydrobromic, axit clohydric, axit isobutyric, axit DL-lactic, axit lactobionic, axit lauric, lysin, axit maleic, axit (-)-L-malic, axit malonic, axit DL-mandelic, axit metansulfonic, axit galactaric, axit naphthalen-1,5-disulfonic, axit naphthalen-2-sulfonic, axit 1-hydroxy-2-naphthoic, axit nicotinic, axit nitric, axit octanoic, axit oleic, axit orotic, axit oxalic, axit palmitic, axit pamoic (axit embonic), axit phosphoric, axit propionic, axit (-)-L-pyroglutamic, axit salixylic, axit 4-amino-salixylic, axit sebacic, axit stearic, axit suxinic, axit sulfuric, axit tanic, axit (+)-L-tartric, axit thioxyanic, axit p-toluensulfonic và axit undexylenic. Các muối được dùng khác có thể được tạo ra với các cation từ các kim loại như nhôm, canxi, lithi, magie, kali, natri, kẽm và tương tự (cũng xem trong tài liệu Pharmaceutical salts, Berge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19).

Các muối được dùng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc mà chứa gốc axit hoặc bazơ bằng các phương pháp hóa học thông thường. Nói chung, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho các dạng axit hoặc bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng đủ của bazơ hoặc axit thích hợp trong nước hoặc trong chất pha loãng hữu cơ như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril, hoặc hỗn hợp của chúng.

Các muối của các axit khác các axit được đề cập trên đây mà, ví dụ hữu dụng trong tinh chế hoặc tách các hợp chất theo sáng chế (ví dụ các muối triflo axetat), cũng là một phần của sáng chế.

Thuật ngữ "được thế" theo sử dụng ở đây có nghĩa là bất kỳ một hoặc nhiều hydro trên nguyên tử xác định được thay thế bằng một phần tử lựa chọn từ nhóm xác định, với điều kiện không được vượt quá số hóa trị có thể của nguyên tử xác định, và sự thế dẫn đến một hợp chất ổn định.

Thuật ngữ "không bão hoà một phần" như được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là ở nhóm hoặc gốc đã định, 1, 2, hoặc nhiều, tốt hơn là 1 hoặc 2, liên kết đôi có

mặt. Tốt hơn là, như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “không bão hoà một phần” không bao hàm các nhóm hoặc gốc không bão hoà hoàn toàn.

Thuật ngữ halogen thường để chỉ flo (F), clo (Cl), brom (Br) và iot (I).

Thuật ngữ “C_{1-n}-alkyl”, trong đó n là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến n, độc lập hoặc kết hợp với gốc khác được dùng để chỉ gốc hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, không vòng, bão hòa có từ 1 đến n nguyên tử C. Ví dụ, thuật ngữ C₁₋₅-alkyl bao hàm các gốc H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-C(CH₃)₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-, H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)- và H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-.

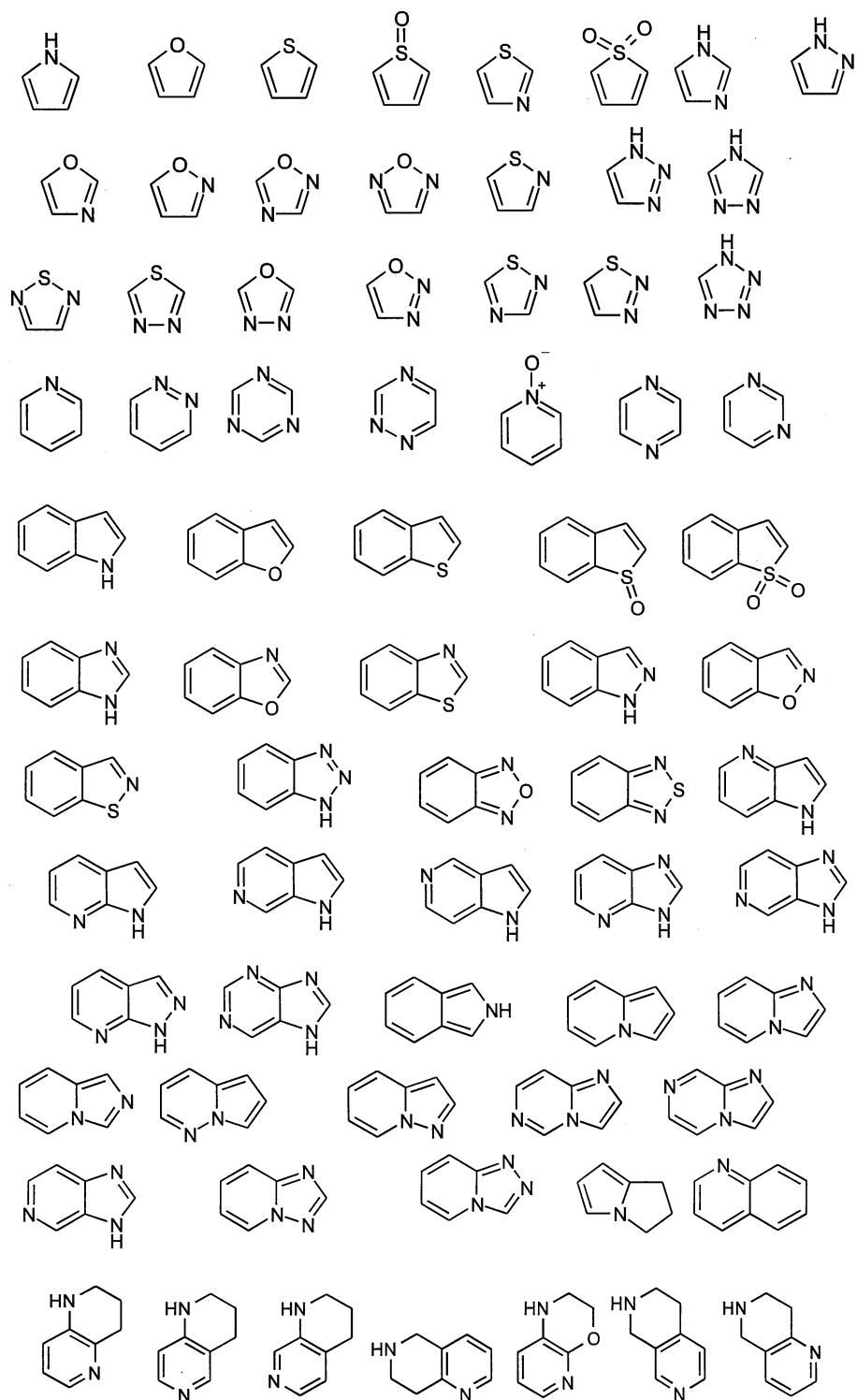
Thuật ngữ “C_{3-n}-xycloalkyl”, trong đó n là số nguyên nằm trong khoảng từ 4 đến n, độc lập hoặc kết hợp với gốc khác, được dùng để chỉ gốc hydrocacbon mạch vòng, không phân nhánh, bão hòa có từ 3 đến n nguyên tử C. Ví dụ, thuật ngữ C₃₋₇-xycloalkyl gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và xycloheptyl.

Thuật ngữ “aryl”, như được sử dụng ở đây, độc lập hoặc kết hợp với gốc khác, dùng để chỉ nhóm đơn vòng cacbon thơm chứa 6 nguyên tử cacbon mà có thể được ngưng tụ thêm với nhóm vòng cacbon 5 hoặc 6 cạnh thứ hai mà có thể là thơm, bão hòa hoặc không bão hòa. Aryl gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenyl, indanyl, indenyl, naphtyl, antraxenyl, phenanthrenyl, tetrahydronaphtyl và dihydronaphtyl.

Thuật ngữ “heteroaryl” có nghĩa là hệ nhân đơn hoặc đa vòng chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S(O)_r, trong đó r=0, 1 hoặc 2, bao gồm từ 5 đến 14 nguyên tử nhân, trong đó ít nhất một nguyên tử khác loại là một phần của nhân thơm. Thuật ngữ “heteroaryl” còn bao gồm tất cả các dạng đồng phân có thể.

Theo một phương án, thuật ngữ “heteroaryl” có nghĩa là hệ nhân đơn hoặc hai vòng chứa một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S(O)_r, trong đó r=0, 1 hoặc 2, bao gồm từ 5 đến 10 nguyên tử nhân, trong đó ít nhất một nguyên tử khác loại là một phần của nhân thơm.

Do đó, thuật ngữ “heteroaryl” bao gồm các cấu trúc ví dụ sau mà không được minh họa dưới dạng gốc do mỗi dạng có thể được gắn qua liên kết cộng hoá trị với nguyên tử bất kỳ miễn sao duy trì được hoá trị phù hợp:



Nhiều thuật thuật ngữ nêu trên có thể được sử dụng lặp lại khi định nghĩa về công thức hoặc nhóm và trong mỗi trường hợp, có một trong số các ý nghĩa đưa ra ở trên, một cách độc lập với nhau.

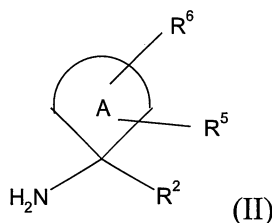
Hợp chất theo sáng chế có thể thu được bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp đã biết nói chung. Tốt hơn là, các hợp chất thu được bằng các phương pháp theo sáng chế sau mà được mô tả cụ thể dưới đây.

Quy trình điều chế

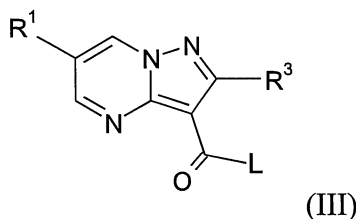
Các sơ đồ sau minh họa cách điều chế hợp chất theo sáng chế thông thường bằng cách ví dụ. Các phần tử thể được viết tắt có thể như đã được xác định trên đây nếu như không có quy định khác trong ngữ cảnh của các sơ đồ này.

Quy trình điều chế này có thể bao gồm :

a) Cho hợp chất có công thức (II)



hoặc dẫn xuất của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (III)



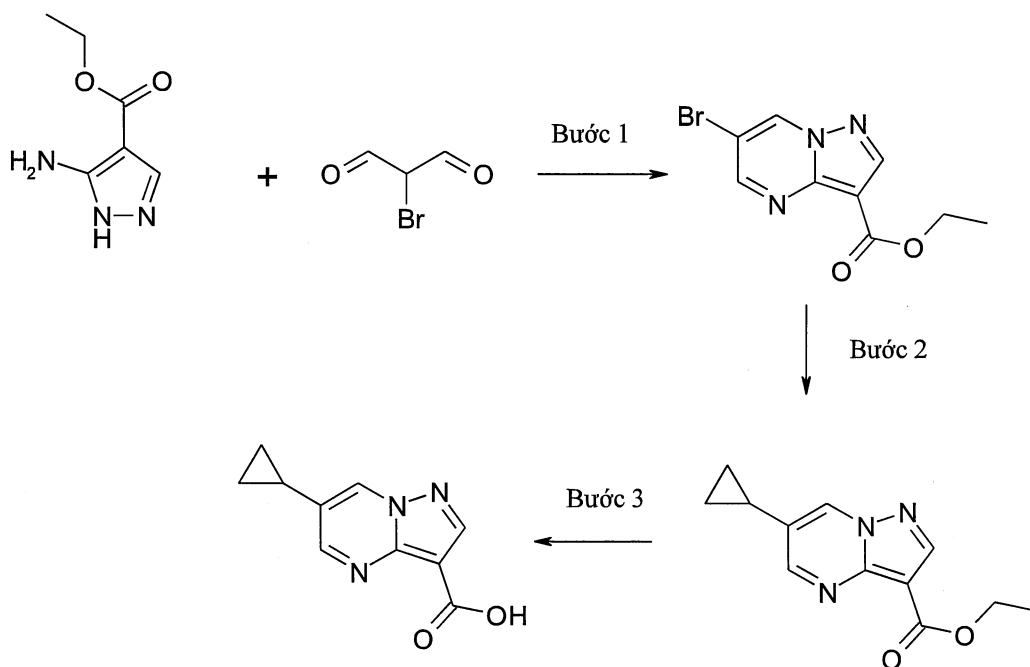
trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 và A là như được xác định trên đây và L là nhóm rời chuyển được thích hợp như nguyên tử halogen (ví dụ, clo hoặc brom) hoặc nhóm hydroxyl.

Trong trường hợp L = halogen, quy trình a) thường bao gồm phản ứng giữa hợp chất có công thức (II) với hợp chất có công thức (III) trong dung môi phù hợp như axetonitril hoặc N,N-dimethylformamit với sự có mặt của bazơ như TEA hoặc DIPEA ở nhiệt độ trong phòng.

Trong trường hợp L = OH, quy trình a) thường bao gồm phản ứng giữa hợp chất có công thức (II) với hợp chất có công thức (III) trong dung môi phù hợp như N,N-dimethylformamit và với sự có mặt của chất liên hợp thích hợp (ví dụ, HATU hoặc TBTU).

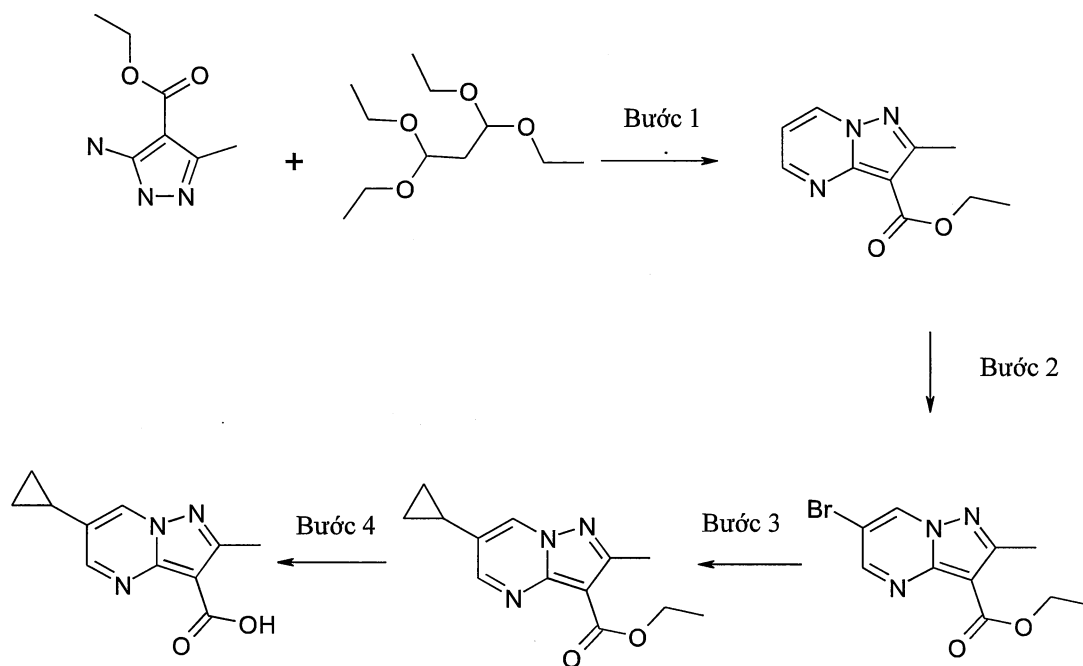
Hợp chất có công thức (III) có bán trên thị trường hoặc có thể điều chế được như được mô tả trong các sơ đồ sau, theo các quy trình được thông báo đã biết.

Sơ đồ 1:



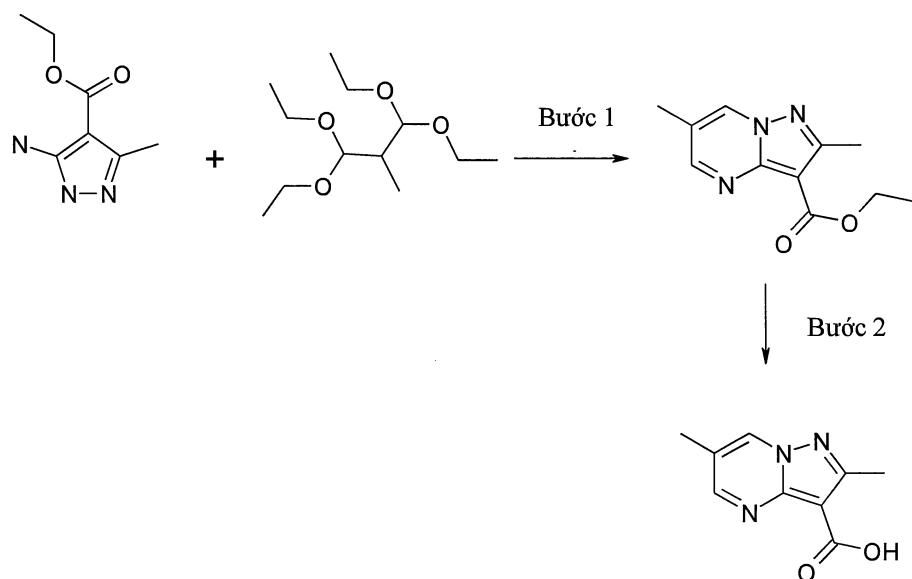
Trên Sơ đồ 1, Bước 1 thường gồm có phản ứng giữa dẫn xuất amino pyrazol có bán trên thị trường với 2-bromo-malonaldehyt với sự có mặt của axit axetic trong dung môi thích hợp như EtOH trong điều kiện gia nhiệt. Ở Bước 2, nhóm xyclopropyl được đưa vào bằng phản ứng có xúc tác paladi liên hợp ngang bằng cách sử dụng ví dụ, kali xyclopropyltrifloborat, chất xúc tác paladi thích hợp như paladi(II) axetat và 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxy 1,1'-biphenyl làm phối tử trong dung môi phù hợp như toluen trong điều kiện gia nhiệt. Tiếp theo, ở Bước 3, etyl este được thuỷ phân trong điều kiện bazơ bằng cách sử dụng natri hydroxit hoặc lithi hydroxit monohydrat trong dung môi phù hợp như EtOH hoặc hỗn hợp gồm THF/nước.

Sơ đồ 2:



Trên Sơ đồ 1, Bước 1 thường gồm có phản ứng giữa dẫn xuất amino pyrazol có bán trên thị trường với 1,1,3,3,- tetraethoxy-propan với sự có mặt của axit clohydric trong dung môi thích hợp như EtOH trong điều kiện gia nhiệt. Brom hoá bằng cách sử dụng brom trong axit axetic làm dung môi ở nhiệt độ trong phòng tạo ra dẫn xuất bromo và tiếp theo, nhóm xyclopropyl được đưa vào như được mô tả trên Sơ đồ 1.

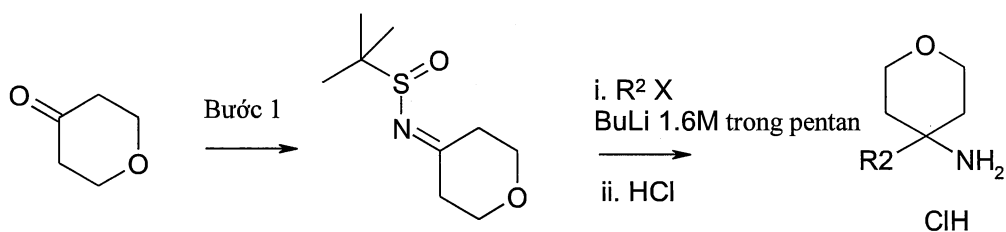
Sơ đồ 3:



Trên Sơ đồ 3, Bước 1 thường gồm có phản ứng giữa dẫn xuất amino pyrazol có bán trên thị trường với 1,1,3,3,- tetraetoxy-2-metyl-propan với sự có mặt của axit clohydric trong dung môi thích hợp như EtOH trong điều kiện gia nhiệt. Thuỷ phân trong điều kiện bazơ tạo ra dẫn xuất axit carboxylic mong muốn.

Hợp chất có công thức (II) có bán trên thị trường hoặc có thể điều chế được như được mô tả trong các sơ đồ sau.

Sơ đồ 4



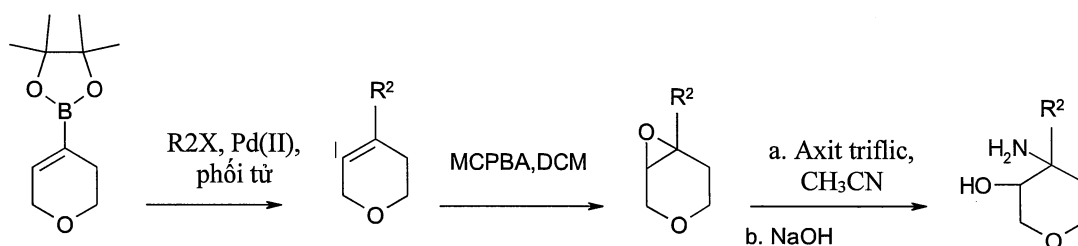
Trên Sơ đồ 4, R^2 là aryl hoặc heteroaryl

Trên Sơ đồ 4, Bước 1, có bán trên thị trường keton được chuyển hoá thành 2-metyl-propan-2-sulfinyl-imin tương ứng bằng cách sử dụng titan (IV) etoxit và amit của axit 2-metyl-propan-2-sulfinic, như được mô tả trong WO 2005087751.

Tiếp theo, bổ sung nhỏ giọt hợp chất trung gian thu được vào dung dịch được điều chế sẵn chứa dẫn xuất lithi hữu cơ của hợp chất halogen phù hợp (R^2X , trong đó X là brom hoặc iot) được điều chế bằng cách sử dụng ví dụ, dung dịch chứa tert-butyllithi hoặc n-butyllithi có bán trên thị trường trong hexan hoặc pentan ở nhiệt độ thấp (-75°C) trong dung môi thích hợp như toluen hoặc THF. Tách sulphinic amit thu được bằng cách xử lý bằng axit như dung dịch HCl 4N trong dung môi thích hợp như dioxan tạo ra hợp chất trung gian amin mong muốn.

Quy trình tổng hợp được mô tả trên đây cũng áp dụng cho các chất tương tự có 5 và 4 nhân thành phần, bắt đầu từ xyclopentanone và oxetan-3-on có bán trên thị trường.

Sơ đồ 5

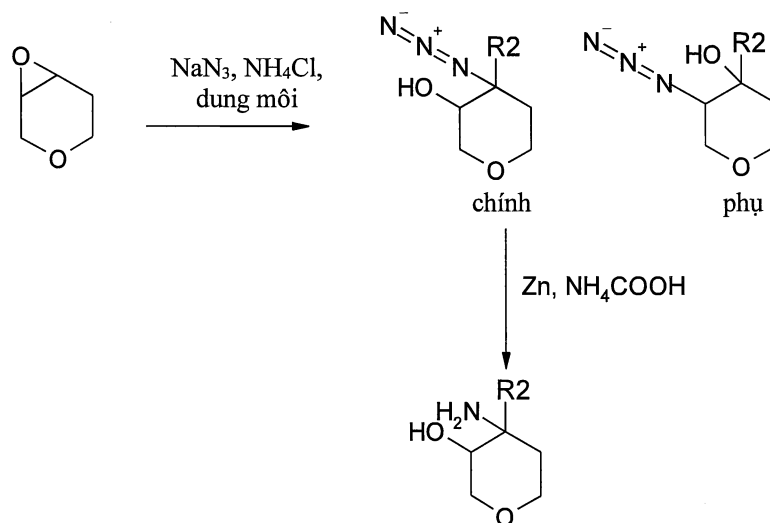


Trên Sơ đồ 5, R^2 là dẫn xuất aryl.

Bước 1 gồm có phản ứng Suzuki liên hợp ngang với axit boronic hoặc dẫn xuất pinacol este có bán trên thị trường và dẫn xuất halogen phù hợp ($X = \text{Br}$ hoặc I) bằng cách sử dụng ví dụ, 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxendiclo paladi(II) làm chất xúc tác, kali cacbonat làm bazơ trong dung môi phù hợp như hỗn hợp gồm toluen/nước trong điều kiện gia nhiệt. Bước epoxy hoá được tiến hành bằng cách sử dụng MCPBA làm chất oxy hoá trong DCM ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, thu được hợp chất trung gian rượu amino mong muốn bằng cách mở epoxy bằng quy trình Ritter cải biến bằng cách sử dụng axit triflometan sulfonic và axetonitril, tiếp theo là thủy phân trong điều kiện bazơ hợp chất trung gian được tạo thành, theo cách tương tự với quy trình được mô tả trong Tetrahedron Asymmetry, 1996, 5, 1501-1506.

Hoá lập thể tương ứng của rượu amino được mô tả trên đây được thông báo ở phần Thử nghiệm.

Sơ đồ 6

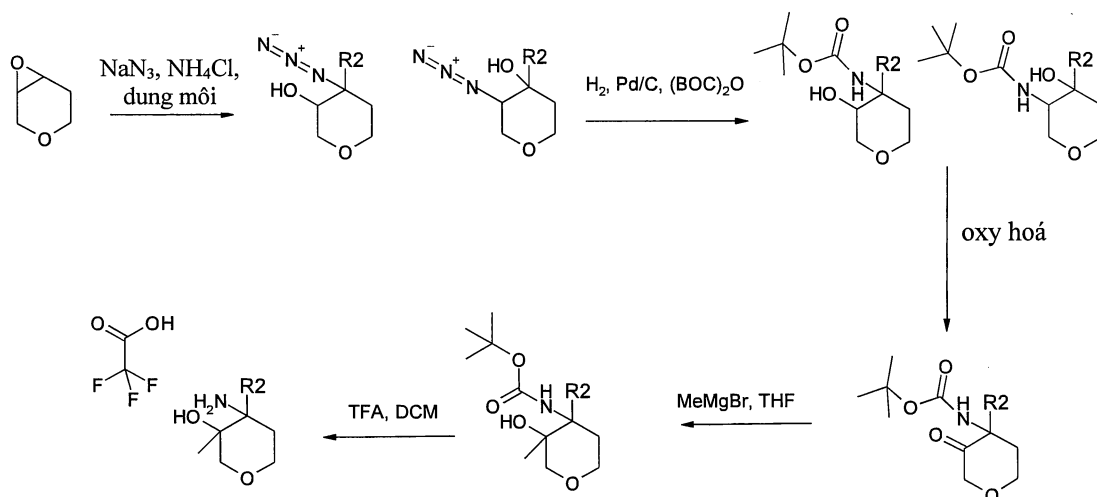


Trên Sơ đồ 6, R^2 là aryl hoặc heteroaryl.

Trên Sơ đồ 6, việc mở epoxy được tiến hành bằng cách sử dụng natri azit với sự có mặt của amoni clorua trong điều kiện gia nhiệt trong dung môi thích hợp, như dimetyl formamit. Sau khi tách hai chất đồng phân vị trí, (xem phần thử nghiệm), tiếp theo, nhóm azit được chuyển hoá thành nhóm amino bằng cách khử theo các quy trình được thông báo đã biết rõ như ví dụ, bằng cách sử dụng kẽm và amoni format trong dung môi thích hợp như metanol ở nhiệt độ trong phòng.

Hoá lập thể tương ứng của rượu amino được mô tả trên đây được thông báo ở phần Thử nghiệm.

Sơ đồ 7

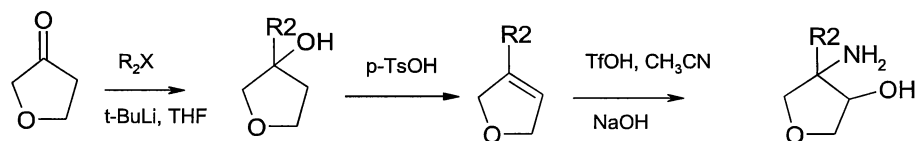


Trên Sơ đồ 7, R^2 là aryl hoặc heteroaryl.

Trên Sơ đồ 7, hỗn hợp đồng phân vị trí của các hợp chất trung gian azit, thu được theo quy trình được mô tả trên Sơ đồ 6, được khử trong điều kiện hydro hoá xúc tác, bằng cách sử dụng ví dụ, Pd/C trong dung môi thích hợp như etanol và với sự có mặt của di.tert-butylidicacbonat để thu được dẫn xuất rượu amino được bảo vệ. Việc oxy hoá thành keton được tiến hành bằng cách sử dụng Dess Martin periodinan trong dung môi thích hợp như DCM ở nhiệt độ trong phòng hoặc bằng cách sử dụng quy trình Swern. Việc tạo thành rượu bậc ba được thực hiện bằng cách bổ sung metyl magie clorua vào nhóm carbonyl ở nhiệt độ thấp (-20°C) trong dung môi thích hợp như THF. Việc tách nhóm bảo vệ Boc được tiến hành trong điều kiện axit bằng cách sử dụng ví dụ, axit trifloaxetic trong dung môi thích hợp như DCM ở nhiệt độ trong phòng.

Tỷ lệ đồng phân vị trí của việc mở epoxy và hoá lập thể tương ứng của rượu amino được mô tả trên đây được thông báo ở phần Thử nghiệm.

Sơ đồ 8

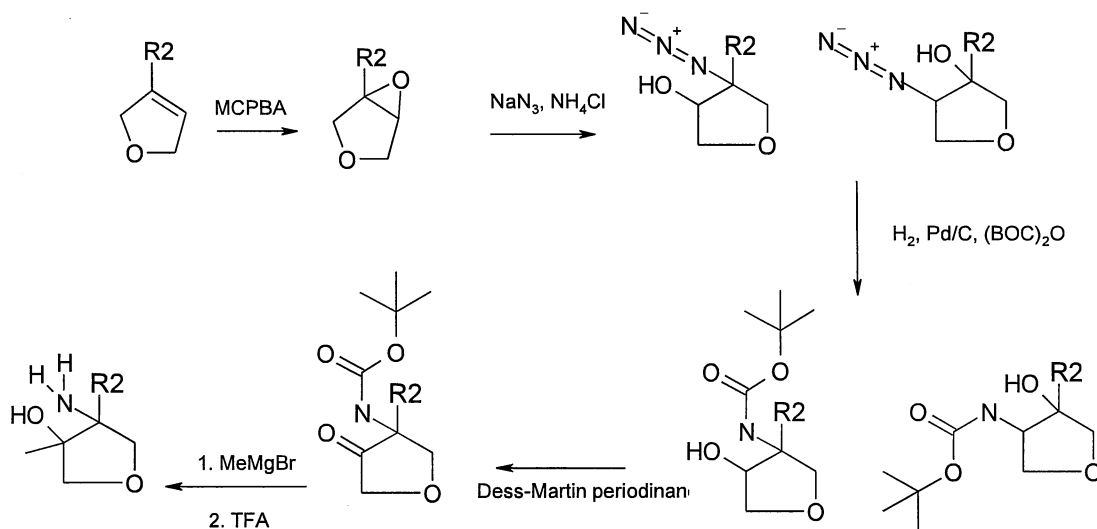


Trên Sơ đồ 8 R^2 là aryl.

Trên Sơ đồ 8, hợp chất trung gian tetrahydro furan-3-ol- mong muốn thu được bằng cách bổ sung dẫn xuất lithi phù hợp, được điều chế bằng cách cho hợp chất halogen thích hợp (R^2X , X =halogen) phản ứng với dung dịch chứa tert-butyllithi hoặc n-butyllithi trong hexan hoặc pentan có bán trên thị trường ở nhiệt độ thấp (-75°C) trong dung môi thích hợp như toluen hoặc THF, vào nhóm carbonyl. Xử lý bằng pTsOH trong toluen ở nhiệt độ hồi lưu tạo ra dẫn xuất liên kết đôi mà được biến đổi thành rượu amino mong muốn theo quy trình được mô tả trên Sơ đồ 5.

Hoá lập thể tương ứng của hợp chất rượu amino được mô tả trên đây được thông báo ở phần Thử nghiệm.

Sơ đồ 9



Trên Sơ đồ 9, R^2 là aryl hoặc heteroaryl.

Rượu amino mong muốn thu được theo quy trình được mô tả trên đây trên Sơ đồ 6 và 7.

Tỷ lệ đồng phân vị trí của việc mở epoxy và hoá lập thể tương ứng của hợp chất rượu amino được mô tả trên đây được thông báo ở phần Thử nghiệm.

Ví dụ thử nghiệm sinh học

Hoạt tính in-vitro:

Hoạt tính in-vitro của hợp chất theo sáng chế có thể được chứng minh trong các thử nghiệm phân tích sau:

a) Thử nghiệm phosphodiesteraza (PDE) 2A và 10 với chất nền huỳnh quang

Nguyên tắc thử nghiệm:

Phản ứng PDE tách cAMP thành AMP. Hệ IMAP (Molecular Device) sử dụng phép phân cực huỳnh quang (fluorescence độ phân cực-FP) làm nguyên tắc dò được sử dụng để đo hoạt tính enzym. cAMP được đánh dấu huỳnh quang được sử dụng làm chất nền cho phản ứng này, tạo ra AMP được đánh dấu. AMP huỳnh quang gắn kết đặc hiệu với lượng lớn các hạt nano trên sở M(III) mà nó làm giảm tốc độ quay của chất nền và do đó, làm tăng độ phân cực của nó.

Mô tả chi tiết phương pháp:

Việc ức chế hoạt tính enzym PDE 2A hoặc 10 được đánh giá bằng cách sử dụng chất nền đánh dấu huỳnh quang IMAP-Phosphodiesteraza-cAMP (Molecular Devices, Order No. R7506), sàng biểu hiện IMAP TR-FRET (Molecular Devices, Order No. R8160, thành phần TR-FRET sẽ không được sử dụng) và protein PDE 2A hoặc PDE10 được biểu hiện khi chuyển nhiễm baculovirus trong các tế bào SF9. Các tế bào này được ủ sau khi chuyển nhiễm ~3 ngày và việc sản xuất protein được xác nhận bằng thử nghiệm thâm Tây. Các tế bào được gom bằng cách ly tâm và các viên được làm đông lạnh trong nitơ lỏng trước khi nó được tái tạo huyền phù trong PBS chứa 1% Triton X-100 và chất ức chế proteaza. Sau 45 phút ủ trên đá, các mảnh vụn tế bào được loại bỏ bằng cách ly tâm (13,000 vòng/phút, 30 phút). Do các tế bào SF 9 không biểu hiện enzym thủy phân cAMP ở mức cao, không cần tinh chế thêm protein.

Toàn bộ các phản ứng được tiến hành trong đĩa 384 lỗ, đĩa quang học màu đen Perkin Elmer và dung dịch đệm phản ứng IMAP với 0,1% Tween20 (thành phần kit)

Các hợp chất được pha loãng theo dãy trong DMSO. Với bước pha loãng hợp chất trung gian bằng dung dịch đệm phản ứng DMSO, nồng độ được làm giảm để thu được DMSO 1% trong phản ứng thử nghiệm. Bố trí thử nghiệm bắt đầu với 10µl enzym (~10ng/lỗ, tùy thuộc vào mẻ điều chế), 5 µl hợp chất, phản ứng được bắt đầu bằng cách bổ sung 5 µl cAMP được đánh dấu (30 nM, nồng độ cuối), ngay lập tức trộn trong 15 giây trên thiết bị trộn Eppendorf (2000 vòng/phút), tiếp theo là ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút trong bóng tối. Phản ứng được dừng lại bằng cách bổ sung 60 µl đệm gắn kết cho FP/cAMP (thành phần kit). Sau ít nhất 90 phút ủ thêm (nhiệt độ trong phòng, trong bóng tối) thử nghiệm được đo ở bước sóng kích thích 485 nm/bức xạ 525 nm trong đầu đọc Envision multilabel reader (PerkinElmer).

Mỗi đĩa thử nghiệm có các lỗ chứa đối chứng chất dẫn (DMSO 1%) để đo phản ứng không ức chế (=đối chứng 100%) và các lỗ không chứa enzym làm đối chứng 0%.

Việc phân tích dữ liệu được tiến hành bằng cách tính phần trăm ức chế với sự có mặt của hợp chất thử nghiệm so với mẫu đối chứng chất dẫn (đối chứng 100%, không ức chế) và đối chứng thấp (đối chứng 0%, không enzym).

Trị số IC50 được tính bằng phần mềm Assay Explorer hoặc phần mềm thích hợp khác dựa trên việc hiệu chỉnh đường cong kết quả của ít nhất 8 nồng độ hợp chất khác nhau. Các nồng độ hợp chất có thể thay đổi theo khoảng cần thiết, nhưng thường bao trùm khoảng giữa 10µM và 0,1pM.

Bảng 3a: Hoạt tính PDE2A của các ví dụ (Ex) thu được ở phần thử nghiệm, dựa trên thử nghiệm được mô tả trên đây (huỳnh quang IMAP).

Ví dụ số	PDE2 IC ₅₀ [nM]	Ví dụ số	PDE2 IC ₅₀ [nM]	Ví dụ số	PDE2 IC ₅₀ [nM]	Ví dụ số	PDE2 IC ₅₀ [nM]
1	14	27	534	53	100	81b	149
2	22	28	834	54	12	82a	1,2
3	266	29	661	55	21	82b	40
4	48	30	12	56	229	83a	5,9
5	258	31	30	57	103	83b	1820
6	199	32	67	58	14	84a	120
7	77	33	83	59	60	84b	2790
8	69	34	27	60	22	85a	130
9	117	35	31	61	19	86a	3,9
10	80	36	180	62	127	86b	2550
11	297	37	192	63	124	87a	1000
12	1650	38	331	64	496	87b	184
13	359	39	568	65	30	88a	32
14	456	40	84	66	25	88b	3030
15	746	41	291	67	50	89a	1000
16	537	42	130	68	24	90a	200
17	39	43	359	69	1740	90b	14
18	129	44	840	70	1250	91a	63
19	519	45	239	71	13	91b	1590
20	172	46	5,7	72	122	92a	93
21	74	47	240	73	1142	92b	712
22	119	48	1,35	74	2530	93a	11
23	232	49	70	75	42	93b	1520
24	754	50	596	80b	75		
25	88	51	59	80a	313		
26	174	52	231	81a	3,4		

Bảng 3b: Hoạt tính PDE10 của các ví dụ (Ex) thu được ở phần thử nghiệm, dựa trên thử nghiệm được mô tả trên đây (huỳnh quang IMAP).

Ví dụ số	PDE10 IC ₅₀ [nM]	Ví dụ số	PDE10 IC ₅₀ [nM]	Ví dụ số	PDE10 IC ₅₀ [nM]	Ví dụ số	PDE10 IC ₅₀ [nM]
1	10100	27	>10000	53	>10000	81b	>10000
2	>10000	28	>10000	54	9670	82a	>10000
3	>10000	29	5930	55	>10000	82b	8461
4	550	30	>10000	56	>10000	83a	>10000
5	12200	31	>10000	57	>10000	83b	>10000
6	>10000	32	>10000	58	>10000	84a	>10000
7	9110	33	>10000	59	>10000	84b	>10000
8	>10000	34	10800	60	>10000	85a	>10000
9	>10000	35	>10000	61	6650	86a	>10000
10	9820	36	>10000	62	7160	86b	9940
11	1470	37	>10000	63	>10000	87a	>10000
12	>10000	38	6710	64	>10000	87b	>10000
13	9910	39	>10000	65	9760	88a	7560
14	8430	40	5730	66	>10000	88b	>10000
15	>10000	41	7950	67	>10000	89a	>10000
16	>10000	42	5590	68	>10000	90a	8590
17	6940	43	6860	69	>10000	90b	7350
18	8630	44	9680	70	>10000	91a	7700
19	>10000	45	7850	71	>10000	91b	5670
20	>10000	46	>10000	72	>10000	92a	>10000
21	>10000	47	>10000	73	>10000	92b	>10000
22	9920	48	6620	74	>10000	93a	>10000
23	>10000	49	>10000	75	>10000	93b	>10000
24	>10000	50	>10000	80b	5280		
25	9070	51	9040	80a	7760		

26	>10000	52	>10000	81a	>10000		
----	--------	----	--------	-----	--------	--	--

Tác dụng *in-vivo*:

Thử nghiệm trên động vật và phân tích mẫu (CSF):

Các hợp chất thử nghiệm được dùng cho động vật (chuột) qua các đường khác nhau với liều 10,0 hoặc 5 $\mu\text{mol/kg}$, (cả qua đường miệng và trong tĩnh mạch). Mẫu CSF được gom cẩn thận bằng cách chích bể lớn trong khi gây mê. Ngay sau khi lấy mẫu CSF, máu được lấy bằng cách chích tim và não được cắt ra. Máu được lấy vào cuvet cỡ nhỏ được phủ EDTA và huyết tương được điều chế bằng cách ly tâm. Nồng độ của hợp chất thử nghiệm trong huyết tương, CSF hoặc dịch đồng nhất não được xác định bằng cách sử dụng HPLC-MS-MS.

Bảng 4. Nồng độ trong huyết tương, não và CSF

Ví dụ số	Thời gian (*) (giờ)	Nồng độ huyết tương (nmol/L)	Nồng độ não (nmol/L)	c(não)/c(huyết tương)	Nồng độ CSF (nmol/L)	c(CSF)/c(huyết tương)
1	0,5	243	471	1,96	11	0,04
21	0,5	1210	1320	1,17	106	0,09
25	0,5	1040	957	0,92	111	0,12
81a	0,5	2460	1070	0,42	261	0,10
82a	0,5	3320	1180	0,36	157	0,05
83a	0,5	794	449	0,6	61	0,08

(*) Thời gian giữa thời điểm dùng và lấy mẫu CSF

Đối với người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực, điều hiển nhiên từ kết quả thử nghiệm trên đây là hợp chất theo sáng chế không chỉ là chất ức chế phosphodiesteraza 2 công hiệu mà còn giúp đạt được nồng độ CSF cao và tỷ lệ CSF với huyết tương thoải đáng.

Gắn kết protein huyết tương (xác định mức độ gắn kết protein huyết tương người và chuột bằng thẩm tách máu cân bằng)

Kỹ thuật thẩm tách máu cân bằng (equilibrium dialysis-ED) được sử dụng để xác định khoảng gắn kết in vitro theo phần của hợp chất thử nghiệm với protein huyết tương người và chuột.

Sử dụng các ô thẩm tách Dianorm Teflon (0,2 micro). Mỗi ô gồm có khoang chất cho và khoang chất nhận, tách bằng màng bán thấm siêu mỏng với phân tử lượng 5 kDa.

Dung dịch gốc cho mỗi hợp chất thử nghiệm được điều chế trong DMSO với nồng độ 1mM và được pha loãng đến nồng độ cuối là 1,0 μ M. Dung dịch thẩm tách tiếp theo được điều chế trong vốn chung huyết tương người và chuột (với NaEDTA)

Phần phân ước 200 μ L dung dịch đệm thẩm tách (100 mM kali phosphat, pH=7,4) được phân phối vào khoang đệm. Phần phân ước 200 μ L dung dịch thẩm tách hợp chất thử nghiệm được phân phối vào khoang huyết tương. Tiến hành ủ trong 2 giờ trong khi quay ở 37°C.

Vào cuối giai đoạn thẩm tách, chất thẩm tích được chuyển vào ống phản ứng. Các ống của phần đệm chứa 0,2ml axetonitril/nước (80/20). Phần phân ước 25 μ L chất thẩm tích huyết tương được chuyển vào đĩa lỗ sâu và trộn với 25 μ L axetonitril/nước (80/20), 25 μ L đệm, 25 μ L dung dịch hiệu chỉnh và 25 μ L dung dịch nội chuẩn. Việc kết tủa protein được thực hiện bằng cách bổ sung 200 μ L axetonitril.

Phần phân ước 50 μ L chất thẩm tích đệm được chuyển vào đĩa lỗ sâu và trộn với 25 μ L huyết tương trống, 25 μ L dung dịch nội chuẩn và 200 μ L axetonitril.

Mẫu được đo trên hệ HPLC-MS/MS và đánh giá bằng phần mềm Analyst-Software.

Tỷ lệ phần trăm gắn kết được tính theo công thức: % gắn kết = (nồng độ huyết tương - nồng độ đệm/nồng độ huyết tương) X 100 và % tự do được tính theo hiệu.

Bảng 4. PPB (độ gắn kết protein huyết tương-Plasma Protein Binding) của hợp chất theo sáng chế trong huyết tương người và chuột.

Ví dụ	PPB người % gắn kết	PPB chuột % gắn kết	Ví dụ	PPB người % gắn kết	PPB chuột % gắn kết
2	91,5	94,7	70	79,4	-
1	96	96,8	71	81,1	-
31	95,3	97,6	51	46,9	-
35	92,4	93,7	53	81,7	-
37	94,4	93,50	88b	44,2	-
17	91,4	90,7	82a	78,7	86,5
25	75,4	83,1	81a	63,0	74,3
21	83,8	87,2	46	67,1	68,7
3	84,3	-	81b	65,3	66,2
68	84,4	-	83a	84,4	82,2
69	90,7	-	86a	89,5	93,5

Đối với người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực, điều hiển nhiên từ kết quả thử nghiệm trên đây là hợp chất theo sáng chế không chỉ là chất ức chế phosphodiesteraza 2 công hiệu mà còn giúp làm giảm tỷ lệ gắn kết protein huyết tương.

Đánh giá tỷ số thoát trong các tế bào thận chó Madin-Darby được làm nhiễm gen MDR1 người (thử nghiệm MDCK)

Hệ số thẩm thấu biểu kiến (PE) của các hợp chất qua các lớp đơn MDCK-MDR1 tế bào được đo (pH = 7,4, nhiệt độ 37 °C) theo chiều vận chuyển từ đỉnh đến đáy (AB: apical-to-basal) và chiều từ đáy đến đỉnh (BA: basal-to-apical). Tính thẩm AB (PEAB) biểu thị sự hấp thu thuốc từ máu vào não và tính thẩm BA (PEBA) là sự thải thuốc từ não trở lại vào trong máu thông qua cả tính thẩm thụ động cũng như các cơ chế vận chuyển chủ động qua trung gian bởi các yếu tố vận chuyển dòng ra và các yếu tố vận chuyển hấp thu được biểu hiện trên các tế bào MDCK-MDR1, chủ yếu bằng cách biểu hiện quá mức MDR1 P-gp người. Các hợp chất được phân theo các loại tính thẩm/hấp thu bằng cách

so sánh tính thấm AB với tính thấm AB của các hợp chất tham chiếu có tính thấm in vitro đã biết và hấp thu theo đường uống ở người. Tính thấm giống nhau hoặc tương tự theo cả hai chiều vận chuyển cho biết sự thấm thụ động, tính thấm có hướng hướng tới các cơ chế vận chuyển tích cực bổ sung. PEBA cao hơn PEAB cho thấy sự liên quan sự thải chủ động do MDR1 P-gp. Vận chuyển chủ động là có thể bão hòa phụ thuộc vào nồng độ.

Các tế bào MDCK-MDR1 ($1-2 \times 10^5$ tế bào/ 1 cm^2 diện tích) được cấy lên các dụng cụ lọc xen vào (các dụng cụ lọc polycarbonat hoặc PET Costar transwell, cỡ lỗ $0,4 \mu\text{m}$) và được nuôi cấy (DMEM) trong thời gian 7 ngày. Tiếp theo, việc biểu hiện MDR1 được đẩy mạnh bằng cách cấy các tế bào với 5 mM natri butyrat trong môi trường đầy đủ trong 2 ngày. Các hợp chất được hòa tan trong dung môi thích hợp (như DMSO, dung dịch gốc 1 đến 20mM). Dung dịch gốc được pha loãng bằng dung dịch đệm HTP-4 (NaCl 128,13mM, KCl 5,36mM, MgSO_4 1mM, CaCl_2 1,8mM, NaHCO_3 1,8mM, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ 1,19mM, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ 0,41mM, HEPES 15mM, 0,25 % PEG, glucoza 20mM, 0,25 % BSA, pH = 7,4) để điều chế các dung dịch vận chuyển (hợp chất 0,1- 300 μM , DMSO cuối cùng $\leq 0,5\%$). Dung dịch vận chuyển (TL) được áp dụng lên phía cho ở vùng đỉnh hoặc vùng đáy bên để lần lượt xác định tính thấm A-B hoặc B-A (3 lần lọc lặp lại). Phía thể nhận cũng chứa dung dịch đệm như phía thể cho. Các mẫu được tập hợp khi khởi đầu và kết thúc thử nghiệm từ phía cho và với các khoảng giãn cách khác nhau trong thời gian tới 2 giờ cũng từ phía nhận để xác định nồng độ bằng phương pháp HPLC-MS/MS hoặc phương pháp đếm nhấp nháy. Các thể tích nhận lấy mẫu được thay thế bằng dung dịch nhận mới. Tỷ lệ thải được tính bằng cách chia trị số Papp (b-a) cho trị số Papp (a-b).

Bảng 5. Papp (PEBA) và tỷ số thoát của hợp chất theo sáng chế

Ví dụ	Papp (a-b) trung bình [10-6 cm/s]	Tỷ số thoát	Ví dụ	Papp (a-b) trung bình [10-6 cm/s]	Tỷ số thoát
1	78	0,6	53	15	1,8
2	84	0,6	82a	59	1,0
37	86	0,5	51	11	5,0
17	85	0,6	81a	60	1,4
25	100	0,8	46	60	1,4
21	94	0,6	81b	64	1,2
3	97	0,7	83a	34	1,4
69	25	1,3	84a	31	2,2
70	20	2,1	84b	23	2,2
71	23	1,9			

Đối với người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực, điều hiển nhiên từ kết quả thử nghiệm trên đây là hợp chất theo sáng chế không chỉ là chất ức chế phosphodiesteraza 2 công hiệu mà còn có khả năng thấm qua màng tốt và tỷ số thoát in vitro từ thấp đến vừa phải.

Độ bền chuyển hoá

Độ ổn định trao đổi chất của hợp chất theo sáng chế được đánh giá như sau:

Sự thoái biến do chuyển hóa của hợp chất thử nghiệm được thử nghiệm ở nhiệt độ 37°C bằng các tiêu thể gan góp vốn từ một số loài. Thể tích ủ cuối là 100 µl mỗi thời điểm chứa dung dịch đệm TRIS pH=7,6 ở nhiệt độ trong phòng (0,1 M), magie clorua (5 mM), protein tiêu thể (1 mg/mL với người và chó, 0,5 mg/mL với các loài khác) và hợp chất thử nghiệm với nồng độ cuối là 1 µM. Sau thời gian ủ sơ bộ ngắn ở 37°C, phản ứng được khởi đầu bằng cách bổ sung beta-nicotinamid adenin dinucleotit phosphat ở dạng khử của nó (NADPH, 1mM), và được hoàn thành bằng việc chuyển một lượng phân ước vào trong dung môi sau các thời điểm khác nhau. Sau khi ly tâm (10000 g, 5 phút), phần phân ước dịch nổi được thử nghiệm bằng LC10MS/MS với lượng hợp chất gốc. Thời

gian bán hủy được xác định bằng độ dốc của đồ thị bán logarit của biên dạng nồng độ - thời gian.

Bảng 4: Độ bền của hợp chất theo sáng chế trong vi thể gan người.

Ví dụ	Chu kỳ bán rã- t _{1/2} [phút] người	Ví dụ	Chu kỳ bán rã- t _{1/2} [phút] người
1	>130	71	>130
2	120	51	>130
37	>130	53	120
17	>130	88b	>130
25	>130	82a	>130
21	>130	81a	>130
3	72	46	>130
68	>130	81b	>130
69	53	83a	>130
70	63	86a	>130

Đối với người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực, điều hiển nhiên từ kết quả thử nghiệm trên đây là hợp chất theo sáng chế không chỉ là chất ức chế phosphodiesteraza 2 công hiệu mà còn có độ ổn định trao đổi chất cao.

Xét khả năng ức chế hoạt tính của phosphodiesteraza 2 và các đặc tính dược lý có lợi của chúng, hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, là thích hợp để điều trị và/hoặc điều trị phòng ngừa tất cả các bệnh hoặc tình trạng bệnh mà có thể tác động bằng cách ức chế sự tăng hoạt PDE2 và/hoặc sự giảm chức năng cAMP và/hoặc cGMP. Do đó, hợp chất theo sáng chế, bao gồm muối sinh lý dụng của nó, là đặc biệt thích hợp để phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh, đặc biệt là (1) các rối loạn chứa triệu chứng của sự thiếu hụt nhận thức; (2) rối loạn tâm thần hữu cơ, bao gồm các rối loạn tâm thần thực tổn, triệu chứng, chứng mất trí; (3) chậm phát triển trí tuệ; (4) rối loạn cảm xúc khí sắc; (5) các rối loạn tâm lý, liên quan đến stress và thần kinh bao gồm các rối loạn lo âu; (6) các rối loạn cảm xúc và hành vi thường khởi phát từ thời niên thiếu hoặc thanh niên, hội chứng tăng động giảm chú ý (ADHD) bao gồm rối loạn phổ tự kỷ;

(7) các rối loạn phát triển tâm lý, các rối loạn phát triển tâm thần về kỹ năng học tập; (8) chứng tâm thần phân liệt và các rối loạn tâm thần khác; (9) các rối loạn hành vi và nhân cách người trưởng thành; (10) các rối loạn hành vi và tâm thần do sử dụng thuốc; (11) các rối loạn vận động và ngoại tháp; (12) các rối loạn rời rạc và bất ngờ, chứng động kinh; (13) bệnh teo hệ thống ảnh hưởng chủ yếu tới hệ thần kinh trung ương, chứng mất điều hoà; (14) hội chứng hành vi ứng xử kết hợp với rối loạn sinh lý và yếu tố thể chất; (15) rối loạn chức năng sinh dục bao gồm ham muốn tình dục quá mức; (16) các rối loạn giả tạo; (17) các rối loạn ám ảnh cưỡng bức; (18) bệnh trầm cảm; (19) các triệu chứng tâm thần kinh (ví dụ, triệu chứng trầm cảm trong bệnh Alzheimer); (20) chứng mất trí hỗn hợp; (21) chứng suy giảm nhận thức trong rối loạn tâm thần; (22) chứng suy giảm nhận thức trong rối loạn lưỡng cực và (23) chứng suy giảm nhận thức trong rối loạn trầm cảm nặng.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị, làm thuyên giảm và / hoặc phòng ngừa chứng suy giảm nhận thức có liên quan đến tri giác, sự tập trung, nhận thức, việc học tập, sự chú ý hoặc trí nhớ.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị làm thuyên giảm và / hoặc phòng ngừa như chứng suy giảm nhận thức do suy giảm khả năng học tập và ghi nhớ do tuổi tác, chứng mất trí nhớ do tuổi tác, chứng sa sút trí tuệ liên quan đến mạch, chấn thương sọ não, chứng đột quỵ, chứng sa sút trí tuệ xuất hiện sau khi bị chứng đột quỵ (chứng sa sút trí tuệ sau đột quỵ), chứng mất trí sau chấn thương, chứng suy giảm sự tập trung, chứng suy giảm sự tập trung ở trẻ em có vấn đề về học tập và ghi nhớ, bệnh Alzheimer, chứng sa sút trí tuệ thể Lewy, chứng sa sút trí tuệ có thoái hóa các thùy trán gồm cả hội chứng Pick, hội chứng Parkinson, chứng liệt trên nhân tiến triển, chứng sa sút trí tuệ có thoái hóa hạch nền - vỏ não, chứng xơ cứng cột bên teo cơ (amyotrophic lateral sclerosis - ALS), bệnh Huntington, chứng mất myelin, bệnh xơ cứng rải rác, chứng thoái hóa đồi thị, chứng sa sút trí tuệ Creutzfeld-Jacob, chứng sa sút trí tuệ do HIV, bệnh tâm thần phân liệt có sa sút trí tuệ hoặc loạn tâm thần Korsakoff.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị bệnh Alzheimer.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn đau, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chứng viêm, đau thần kinh và đau khớp.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn giấc ngủ, rối loạn lưỡng cực, hội chứng trao đổi chất, béo phì, bệnh tiểu đường, tăng đường huyết, rối loạn mỡ máu, suy giảm dung nạp glucoza, hoặc bệnh của tinh hoàn, não, ruột non, cơ xương, tim, phổi, tuyến ức hoặc lá lách.

Tốt hơn là hợp chất theo sáng chế thích hợp để điều trị bệnh Alzheimer và để điều trị chứng tâm thần phân liệt.

Tốt hơn nữa nếu hợp chất theo sáng chế thích hợp để điều trị triệu chứng bệnh Alzheimer và để điều trị chứng suy giảm nhận thức đi kèm với chứng tâm thần phân liệt.

Đặc biệt, hợp chất theo sáng chế thích hợp để điều trị triệu chứng bệnh Alzheimer tiền triệu chứng và nhẹ đến vừa và để điều trị chứng suy giảm nhận thức đi kèm với chứng tâm thần phân liệt và điều trị triệu chứng chứng suy giảm nhận thức đi kèm với chứng tâm thần phân liệt.

Phần mô tả còn bộc lộ các phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh và tình trạng bệnh nêu trên, phương pháp này bao gồm việc cho dùng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức chung (I), hoặc muối được dụng của nó, cho người.

Khoảng liều của hợp chất có công thức chung (I) áp dụng được trong mỗi ngày thường nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1000 mg, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 1 đến 500 mg theo đường miệng, trong mỗi trường hợp được dùng từ 1 đến 4 lần mỗi ngày.

Tốt hơn nếu, mỗi đơn vị liều có thể chứa từ 0,1 đến 500 mg, tốt hơn là từ 1 đến 100 mg.

Lượng hữu hiệu điều trị thực tế hay liều điều trị tất nhiên sẽ tùy thuộc vào các yếu tố mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết như độ tuổi và thể trọng của bệnh nhân, đường dùng và mức độ nghiêm trọng của bệnh. Trong trường hợp bất kỳ, được phẩm kết hợp sẽ được sử dụng với liều và theo cách mà tạo ra lượng hữu hiệu điều trị dựa trên tình trạng đặc biệt của bệnh nhân.

Các chế phẩm thích hợp để sử dụng các hợp chất có công thức I, bao gồm muối được dụng của nó, sẽ rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này và bao gồm ví dụ viên nén, thuốc viên, viên nang, thuốc đạn, viên ngậm, viên ngậm dẹt, dung dịch, xi rô, cốm ngọt, túi chứa, dạng tiêm, dạng hít, bột, v.v. Hàm lượng của (các) hợp chất có hiệu quả được lý cần phải nằm trong khoảng từ 0,1 đến 95% khối lượng, tốt hơn từ 5,0 đến 90% khối lượng của tổng thành phần chế phẩm.

Các viên nén thích hợp có thể thu được, ví dụ, bằng cách trộn một hoặc nhiều hợp chất có công thức I với tá dược đã biết, ví dụ chất pha loãng, chất mang, chất gây rã, chất phụ trợ, chất hoạt động bề mặt, chất kết dính và/hoặc chất làm trơn. Các viên nén cũng có thể gồm nhiều lớp.

Vì mục đích này, hợp chất có công thức I được điều chế theo sáng chế có thể được bào chế, tùy ý cùng với hoạt chất khác, cùng với một hoặc nhiều chất mang và/hoặc chất pha loãng trợ thông thường, ví dụ, tinh bột ngô, lactoza, glucoza, xenluloza vi tinh thể, magie stearat, axit xitric, axit tartric, nước, polyvinylpyrrolidon, nước/etanol, nước/glyxerol, nước/sorbitol, nước/polyetylen glycol, propylen glycol, rượu xetylstearyllic, carboxymetylxenluloza hoặc các chất béo như chất béo rắn hoặc hỗn hợp thích hợp của nó.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với hoạt chất khác, đặc biệt là để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh và các tình trạng bệnh nêu trên. Các hoạt chất khác thích hợp cho các tổ hợp này bao gồm, ví dụ, chất ức chế BACE; chất ức chế kết tụ amyloid (ví dụ, ELND-005); chất bảo vệ thần kinh và/hoặc làm thuyên giảm bệnh trực tiếp hoặc gián tiếp; chất chống oxy hóa (ví dụ, vitamin E hoặc ginkgolide); chất chống viêm (ví dụ, chất ức chế Cox, NSAIDs additionally hoặc exclusively having Abeta lowering đặc tính); chất ức chế HMG-CoA reductaza (statins); chất ức chế axetylcholinesteraza (ví dụ, donepezil, rivastigmine, tacrine, galantamine); chất đối kháng thụ thể NMDA (ví dụ, memantine); chất chủ vận thụ thể AMPA; chất điều biến dương thụ thể AMPA, AMPAkin, chất ức chế tái hấp thu thụ thể monoamin, chất điều biến nồng độ hoặc giải phóng chất truyền dẫn thần kinh; chất gây tiết hormon tăng trưởng (ví dụ, ibutamoren mesylat và capromorelin); chất đối kháng hoặc chất chủ vận ngược thụ thể CB-1; thuốc kháng sinh (ví dụ, minocyclin hoặc rifampicin); chất ức chế PDE2, PDE4, PDE5, PDE9, PDE10, chất chủ vận ngược thụ thể GABAA, chất đối kháng thụ thể GABAA, chất chủ vận hoặc chất chủ vận một phần hoặc chất điều biến dương thụ thể nicotinic, chất chủ vận hoặc chất chủ vận một phần hoặc chất điều biến dương thụ thể alpha4beta2 nicotinic, chất chủ vận hoặc chất chủ vận một phần hoặc chất điều biến dương thụ thể alpha7 nicotinic; chất đối kháng histamin H3, chất chủ vận hoặc chất chủ vận một phần 5 HT-4, chất đối kháng 5HT-6, chất đối kháng thụ thể alpha2-adreno, chất đối kháng canxi, chất chủ vận hoặc chất chủ vận một phần hoặc chất điều biến dương thụ

thể muscarinic M1, chất đối kháng thụ thể muscarinic M2, chất đối kháng thụ thể muscarinic M4, chất điều biến dương thụ thể hướng chuyển hóa glutamat-5, chất ức chế vận chuyển glyxin 1, thuốc chống suy nhược, như citalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline và trazodone; thuốc làm dịu thần kinh, như lorazepam và oxazepam; thuốc chống nghiện, như aripiprazole, clozapine, haloperidol, olanzapine, quetiapine, risperidone và ziprasidone, và các chất khác có khả năng điều biến thụ thể hoặc enzym theo cách làm tăng hiệu quả và/hoặc độ an toàn của hợp chất theo sáng chế và/hoặc làm giảm các tác dụng phụ không mong muốn. Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với liệu pháp miễn dịch (ví dụ, gây miễn dịch chủ động bằng with Abeta hoặc các bộ phận của nó hoặc gây miễn dịch bị động bằng kháng thể kháng Abeta ở người hoặc kháng thể ở mức độ nano) để điều trị bệnh và tình trạng bệnh nêu trên.

Liều lượng của các thành phần tổ hợp nêu trên có lợi nếu bằng 1/5 liều thấp nhất thường được khuyến cáo đến 1/1 liều thường được khuyến cáo.

Do đó, phần mô tả còn bộc lộ việc sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó kết hợp với ít nhất một trong số các hoạt chất được mô tả trên đây dưới dạng thành phần tổ hợp, để bào chế dược phẩm mà thích hợp để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh có thể tác động bằng chất ức chế phosphodiesteraza 2. Đây là phép trị liệu được ưu tiên liên quan đến sự tăng hoạt PDE2 và/hoặc sự giảm chức năng cAMP và/hoặc cGMP, đặc biệt là một trong số các bệnh hoặc tình trạng bệnh nêu trên, đặc biệt nhất là bệnh Alzheimer tiền triệu chứng và nhẹ đến vừa và chứng suy giảm nhận thức đi kèm với chứng tâm thần phân liệt.

Việc sử dụng hợp chất theo sáng chế kết hợp với hoạt chất khác có thể diễn ra đồng thời hoặc vào các thời điểm so le, nhưng đặc biệt là trong khoảng thời gian ngắn. Nếu chúng được dùng đồng thời, hai hoạt chất sẽ được đưa cho bệnh nhân cùng với nhau; còn nếu chúng được sử dụng vào các thời điểm so le, hai hoạt chất được đưa cho bệnh nhân trong khoảng thời gian nhỏ hơn hoặc bằng 12 giờ, nhưng đặc biệt là nhỏ hơn hoặc bằng 6 giờ.

Do đó, theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm bao gồm hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó và ít nhất một trong số các hoạt chất được mô tả trên đây dưới dạng thành phần kết hợp, tùy ý cùng với một hoặc nhiều chất mang và/hoặc chất pha loãng trợ.

Hợp chất theo sáng chế có thể cùng có mặt trong một chế phẩm, ví dụ, viên nén hoặc viên nang, hoặc tách riêng thành hai chế phẩm giống hoặc khác nhau, ví dụ, dưới dạng bộ phận của kit.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây chỉ nhằm minh họa sáng chế mà không giới hạn phạm vi của nó.

Điều chế hoá chất

Các chữ viết tắt:

ACN	axetonitril
APCI	ion hóa hóa học ở áp suất khí quyển
d	ngày
Cy	xyclohexan
DCM	diclometan
DIPEA	diisopropyletylamin
DMF	dimetylformamit
ESI	ion hóa phun điện (trong MS)
EtOAc	etylaxetat
EtOH	etanol
Exp.	Ví dụ
GC	sắc ký khí
GC-MS	phổ khối kết hợp sắc ký khí
h	giờ
HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni-Hexaflophosphat
HCl	axit clohydric
HPLC	sắc ký lỏng hiệu suất cao
HPLC-MS	phổ khối kết hợp sắc ký lỏng hiệu suất cao
LC	sắc ký lỏng
LC-MS	sắc ký lỏng-phổ khối (liquid chromatography-mass spectrometry)
M	mol (mol/L)

MeOH	metanol
min	phút
MS	phổ khối
NaOH	natrihydroxit
NMP	1-metyl-2-pyrolidinon
NOE	hiệu ứng Overhauser (Nuclear Overhauser effect)
PE	xăng
rt	nhiệt độ trong phòng
R _t	thời gian lưu (trong HPLC)
HATU	1-[Bis(dimethylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxit hexaflophosphat
TBTU	O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni tetrafloroborat
TEA	trietylamin
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran
TLC	sắc ký lớp mỏng
UPLC- MS	phổ khối kết hợp sắc ký lỏng hiệu suất siêu cao

Các phương pháp phân tích

UPLC-MS, HPLC-MS, LC-MS:

Phương pháp 1:

Thiết bị: LC/MS ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD, MSQ mạch bốn cực đơn

Cột: Synergi Hydro RP100A, 2,5 µm, 3 x 50 mm

Pha động: A = H₂O 90% + 10% CH₃CN + NH₄COOH 10 mM

B = CH₃CN 90% + H₂O 10% + NH₄COOH 10 mM

Thời gian tính bằng phút:	%A	%B	Lưu lượng tính bằng ml/phút
0,00	100	0	1,2
0,50	100	0	1,2
6,50	0	100	1,2
7,50	0	100	1,2

8,00	100	0	1,2
9,00	100	0	1,2

Phát hiện: UV 254 nm

Phát hiện: Finnigan MSQ, mạch bốn cực đơn

Nguồn ion: APCI+/APCI-

Khoảng quét: 100-900 amu

Phương pháp 2:

Thiết bị: LC/MS Waters Acquity UPLC System DAD, SQD mạch bốn cực đơn

Cột: BEH C18 1,7 μ m 2,1 x 50 mm, nhiệt độ 35 °C

Pha động: A = H₂O 90% + CH₃CN 10% + NH₄COOH 5 mM

B = CH₃CN 90% + H₂O 10%

Thời gian tính bằng phút:	%A	%B	Lưu lượng tính bằng ml/phút
0,00	100	0	0,7
1,20	0	100	0,7
1,45	0	100	0,7
1,55	100	0	0,7
1,75	100	0	0,7

Phát hiện: UV 254 nm

Phát hiện: SQD, mạch bốn cực đơn

Nguồn ion: ES+/ ES -

Khoảng quét: 90-900 amu

Phương pháp 3:

Thiết bị: LC/MS Waters Alliance 2695 HPLC System DAD, Quattro Micro bộ ba mạch bốn cực

Cột: Atlantis dC18 5 μ m 4,6 x 50 mm, nhiệt độ 35°C

Pha động: A = H₂O 90% + 10% CH₃CN + CF₃COOH 0,05%

B = CH₃CN 90% + 10% H₂O

Thời gian tính bằng phút:	%A	%B	Lưu lượng tính bằng ml/phút
0,00	100	0	1,3
0,70	100	0	1,3
4,50	0	100	1,3
5,80	0	100	1,3
6,00	100	0	1,3

Phát hiện: UV 254 nm

Phát hiện: Quattro Micro, bộ ba mạch bốn cực

Nguồn ion: ES+

Khoảng quét: 90-1000 amu

Phương pháp 4:

Thiết bị: LC/MS Waters Alliance 2695 HPLC System DAD, Quattro Micro bộ ba mạch bốn cực

Cột: XBridge Phenyl 3,5 μ m 3x 30 mm, nhiệt độ 35°C

Pha động: A = H₂O 90% + 10% CH₃CN + NH₄HCO₃ 5mM

B = CH₃CN 90% + 10% H₂O

Thời gian tính bằng phút:	%A	%B	Lưu lượng tính bằng ml/phút
0,00	100	0	1,3
4,50	0	100	1,3
5,80	0	100	1,3
6,00	100	0	1,3

Phát hiện: UV 254 nm

Phát hiện: Quattro Micro, bộ ba mạch bốn cực

Nguồn ion: ES+

Khoảng quét: 90-1000 amu

Phương pháp 5:

Thiết bị: LC/MS Waters Acquity UPLC System DAD, SQD mạch bốn cực đơn

Cột: BEH C18 1,7 μ m 2,1 x 50 mm, nhiệt độ 35 °C

Pha động: A = H₂O 90% + CH₃CN 10% + NH₄HCO₃ 5 mM

B = CH₃CN 90% + H₂O 10%

Thời gian tính bằng phút:	%A	%B	Lưu lượng tính bằng ml/phút
0,00	100	0	0,70
1,20	100	0	0,70
1,45	0	100	0,70
1,55	0	100	0,70
1,75	100	0	0,70

Phát hiện: UV 254nm

Phát hiện: SQD, mạch bốn cực đơn

Nguồn ion: ES+/ ES -

Khoảng quét: 90-900 amu

Phương pháp 6:

Thiết bị: LC/MS Waters Acquity System DAD, SQD mạch bốn cực đơn

Cột: XBridge C18 2,5 μ m 3,0 x 30 mm, nhiệt độ 60 °C

Pha động: A = H₂O + TFA 0,1%

B = CH₃CN

Thời gian tính bằng phút:	%A	%B	Lưu lượng tính bằng ml/phút
0,00	98	2	1,5
1,3	1	99	1,5
1,5	1	99	1,5
1,6	98	2	1,5

Phương pháp 7:

Thiết bị: LC/MS Waters Acquity System DAD, SQD mạch bốn cực đơn

Cột: XBridge C18 2,5 μ m 3,0 x 30 mm, nhiệt độ 60 °C

Pha động: A = H₂O + NH₄OH 0,1%

B = CH₃CN

Thời gian tính bằng phút:	%A	%B	Lưu lượng tính bằng ml/phút
0,00	95	5	1,5
1,3	1	99	1,5
1,5	1	99	1,5
1,6	95	5	1,5

Phương pháp 8:

Thiết bị: LC/MS Agilent 1100 System DAD

Cột: Sunfire C18 2,5 µm 3,0 x 30 mm, nhiệt độ 60 °C

Pha động: A = H₂O + TFA 0,1%B = CH₃CN

Thời gian tính bằng phút:	%A	%B	Lưu lượng tính bằng ml/phút
0,00	98	2,0	2,0
1,2	0,0	100	2,0
1,4	0,0	100	2,0

Phương pháp 10:

Thiết bị: LC/MS ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD, LCQFleet Ion Trap

Cột: Xselect CSH, 2,5 µm, 4,6 x 50 mm

Pha động: A = H₂O 90% + 10% CH₃CN + HCOOH 0,1%B = CH₃CN 90% + H₂O 10% + HCOOH 0,1%

Thời gian tính bằng phút:	%A	%B	Lưu lượng tính bằng ml/phút
0,00	100	0	1,4
4,00	0	100	1,4
5,30	0	100	1,4
5,50	100	0	1,4
6,00	100	0	1,4

Phát hiện: UV 254 nm

Phát hiện: Finnigan Fleet, Ion Trap

Nguồn ion: ES+

Khoảng quét: 100-900 amu

Phương pháp GC/MS

Phương pháp 9:

Thiết bị: GC/MS Thermo Scientific TRACE GC ULTRA, DSQ II MS mạch bốn cực đơn

Cột: Agilent DB-5MS, 25m x 0,25mm x 0,25 um

Khí mang: Heli, lưu lượng không đổi 1 mL/phút

Chương trình lò: 50 °C, đến 100 °C trong 10 °C/phút, đến 200 °C trong 20 °C/phút, đến 320 °C trong 30 °C/phút (giữ 10 phút).

Phát hiện: DSQ II MS mạch bốn cực đơn

Nguồn ion: EI

Khoảng quét: 50- 450 amu

Phương pháp HPLC bất đối:

Thiết bị: HPLC Agilent 1100 (lắp DAD equipped; dò UV: 230 nm); lưu lượng: 1 mL/phút; nhiệt độ cột: 25°C.

Phương pháp C1

cột: Daicel Chiralpack AD-H; rửa giải: Hexan:Isopropanol=70:30

Phương pháp C2

cột: Daicel Chiralpack AD-H; rửa giải: Hexan:Isopropanol=60:40

Phương pháp C3

cột: Daicel Chiralpack AD-H; rửa giải: Hexan:Isopropanol=80:20

Phương pháp C4

cột: Daicel Chiralcel OJ-H; rửa giải: Hexan:EtOH=80:20

Phương pháp C5

cột: Daicel Chiralcel OJ-H; rửa giải: Hexan:EtOH=85:15

Phương pháp C6

cột: Daicel Chiralcel OJ-H; rửa giải: Hexan:EtOH=70:30

Phương pháp C7

cột: Daicel Chiralcel OJ-H; rửa giải: Hexan:EtOH=75:25

Thiết bị NMR:

Phổ ^1H NMR được ghi trên thiết bị Bruker Avance III (500 MHz) hoặc Varian 400 (400 MHz) hoặc Varian Mercury (300 MHz) bằng cách sử dụng dimethylsulfoxit được đơteri hóa ($\text{DMSO}-d_6$) làm dung môi với tetrametylsilan (TMS) và định dung môi dư làm chất nội chuẩn. Độ chuyển dịch hóa học được thông báo theo trị số δ (ppm) theo TMS.

Tinh chế:

Kỹ thuật tinh chế thích hợp nhất được áp dụng để tinh chế hợp chất theo sáng chế là sắc ký nhanh silicagel pha trực tiếp và sắc ký pha đảo, trừ khi có quy định khác.

Nhận xét chung về sự trình bày cấu trúc

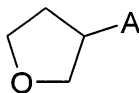
Các hợp chất có tâm lập thể: Các cấu trúc được minh họa trong phần thử nghiệm không cần phải thể hiện toàn bộ các trường hợp hoá lập thể có thể của hợp chất mà chỉ một trường hợp.

Việc thể hiện cấu trúc của hợp chất trong phần thử nghiệm sẽ thể hiện liên kết hoá lập thể chỉ trong trường hợp trong đó đã biết hoá lập thể tuyệt đối.

Việc thể hiện cấu trúc của hợp chất trong phần thử nghiệm mà không biết hoá lập thể tuyệt đối sẽ thể hiện liên kết trên mặt phẳng với các nhận xét bổ sung chỉ ra rằng nếu hợp chất được mô tả là hỗn hợp triệt quang, chất đồng phân lập thể đơn và khi áp dụng được hoá lập thể tương đối.

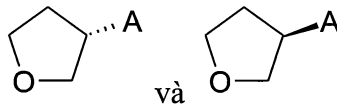
Hai ví dụ được đưa ra dưới đây.

Ví dụ 1: cấu trúc hoá học được thể hiện được minh họa dưới dạng:

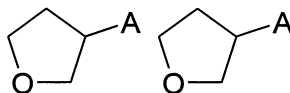


Hỗn hợp triệt quang

Thuật ngữ hỗn hợp triệt quang được bổ sung để chỉ hai phương án hoá lập thể và hợp chất được điều chế là hỗn hợp gồm:



Khi các hỗn hợp triệt quang của các cấu trúc được minh hoạ trên đây được tách, chất đồng phân lập thể đơn được minh hoạ dưới dạng:

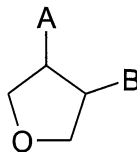


Chất đồng phân lập thể đơn a Chất đồng phân lập thể đơn b

Thuật ngữ ‘chất đồng phân lập thể đơn’ được bổ sung và liên kết trên mặt phẳng chỉ ra rằng cấu hình tuyệt đối là chưa biết.

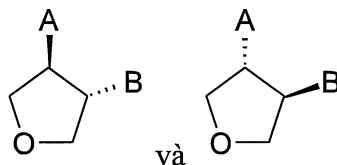
Chất đồng phân lập thể đơn a được dùng để chỉ chất đồng phân được rửa giải đầu tiên trong HPLC bất đối, chất đồng phân lập thể đơn b được dùng để chỉ chất đồng phân được rửa giải thứ hai trong HPLC bất đối.

Ví dụ 2: cấu trúc hoá học được thể hiện được minh hoạ dưới dạng:



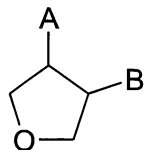
Hỗn hợp triệt quang TRANS

Thuật ngữ “hỗn hợp triệt quang TRANS” được bổ sung để chỉ hai phương án hoá lập thể và hợp chất được điều chế là hỗn hợp gồm:

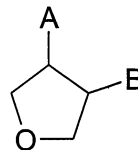


Nguyên tắc tương tự áp dụng cho “hỗn hợp triệt quang CIS”.

Khi các hỗn hợp triệt quang của các cấu trúc được minh họa trên đây được tách, chất đồng phân lập thể đơn được minh họa dưới dạng:



Chất đồng phân lập thể TRANS đơn a



Chất đồng phân lập thể TRANS đơn b

Thuật ngữ ‘chất đồng phân lập thể TRANS đơn’ được bổ sung chỉ ra rằng cấu hình tương đối là đã biết (trans) và liên kết trên mặt phẳng chỉ ra rằng cấu hình tuyệt đối là chưa biết.

Nguyên tắc tương tự áp dụng cho “chất đồng phân lập thể CIS đơn”.

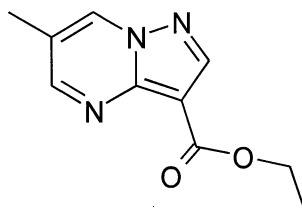
Chất đồng phân lập thể đơn a được dùng để chỉ chất đồng phân được rửa giải đầu tiên trong HPLC bất đối, chất đồng phân lập thể đơn b được dùng để chỉ chất đồng phân được rửa giải thứ hai trong HPLC bất đối.

Thử nghiệm

Các hợp chất trung gian và ví dụ sau đây chỉ nhằm minh họa sáng chế mà không giới hạn phạm vi của nó.

Các hợp chất trung gian

Hợp chất trung gian 1:



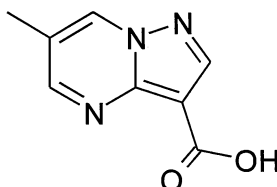
Bổ sung 1,1,3,3-Tetraethoxy-2-methyl-propan (6,34g, 26,53mmol), tiếp theo là 13,90ml 1M dung dịch HCl trong dioxan vào dung dịch chứa 3-amino-4-carboxypyrazol (4g, 25,27mmol) trong EtOH tuyệt đối (40mL). Hỗn hợp này được gia

nhiệt ở 80°C qua đêm. Làm bay hơi dung môi, tiếp theo, bổ sung DCM và nước. Tách các pha, các pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaCl bão hoà, làm khô trên natri sulphat và làm bay hơi để thu được 5,17g hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 0,73$ phút

MS (ESI pos): $m/z = 206$ ($M+H$)⁺

Hợp chất trung gian 2

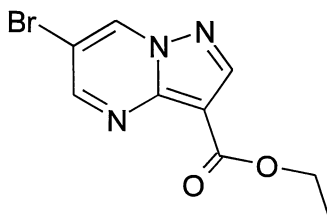


Hợp chất trung gian 1 (5g) được hoà tan trong hỗn hợp gồm THF/nước (1:1, 100mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Huyền phù thu được được pha loãng với nước và bổ sung 70ml EtOAc. Tách các pha, pha nước được xử lý bằng dung dịch HCl 4N (khoảng 20mL). Chất rắn màu trắng được tạo thành. Hỗn hợp này được làm mát ở 0°C, tiếp theo, chất rắn màu trắng được tạo thành được gom bằng cách lọc và sấy khô trong chân không ở 65°C để thu được 3,50g hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 1,62$ phút

MS (ESI pos): $m/z = 178$ ($M+H$)⁺

Hợp chất trung gian 3:



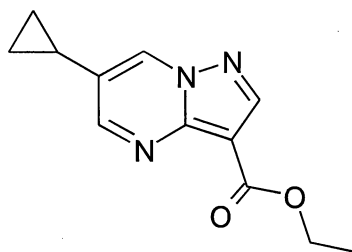
Bổ sung 3-amino-4-carboxypyrazol (10g, 64mmol) và AcOH (100mL) vào dung dịch chứa 2-Bromo-malonaldehyt (9,73 g; 64mmol) trong EtOH (100mL) ở 70 °C, và khuấy hỗn hợp này ở 70°) trong 1 h. Làm bay hơi dung môi, cặn được xử lý bằng DCM (100mL) và dung dịch NaOH 1N (100mL). Tách các pha, các pha hữu cơ được rửa bằng

dung dịch NaCl bão hoà, làm khô trên natri sulphat và làm bay hơi. Chất thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (rửa giải 10:1 PE/EtOAc) để thu được 15g hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 0,98$ phút

MS (ESI pos): $m/z = 271$ ($M+H$)⁺

Hợp chất trung gian 4:

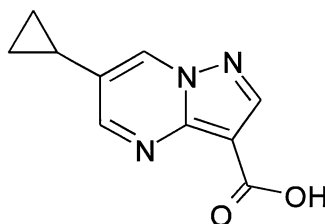


Hợp chất trung gian 3 (5g, 18,5mmol) được tạo huyền phù trong toluen khô (50mL) và bổ sung 5ml nước. Bổ sung kali xyclopropyltrifloborat (4g, 28mmol), tiếp theo là 2-dixyclohexylphosphino- 2',6'-di isopropoxy 1,1'-biphenyl (0,864g, 1,85mmol), paladi axetat (0,208g, 0,93mmol) và kali cacbonat (7,7g, 55mmol) vào hỗn hợp này. Đun hồi lưu hỗn hợp này ở 130°C trong 3 giờ, tiếp theo, làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, lọc qua celite và rửa bằng AcOEt và tiếp theo, EtOH. Dung môi được làm bay hơi trong chân không và chất thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 0,9$ phút

MS (ESI pos): $m/z = 232$ ($M+H$)⁺

Hợp chất trung gian 5:

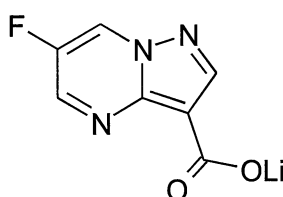


Hợp chất trung gian 4 (4g, 17,5mmol) được tạo huyền phù trong 50 ml EtOH, 8 ml NaOH 4N và 30 ml nước và khuấy qua đêm. EtOH được làm bay hơi và bổ sung dung dịch HCl 4 N. Chất rắn tạo thành được lọc, rửa bằng nước và sấy khô trong chân không ở 70°C qua đêm để thu được 3,6g hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 3): $R_t = 2,75$ phút

MS (ESI pos): $m/z = 204$ ($M+H$)⁺

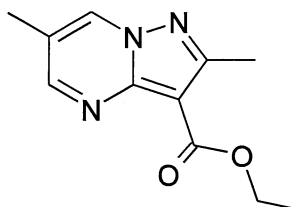
Hợp chất trung gian 6:



Hợp chất trung gian 6 được điều chế như được mô tả trong WO 2010/007074 bắt đầu từ (Z) 3- (diethylamino)-2-floprop-2-enal có bán trên thị trường (1,34mL, 9,0 mmol) và 3-amino-4-carbetoxypyrazol (2,1g, 13,6mmol) để thu được 0,53g hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,44-1,39 (t, 3H), 4,47-4,40 (q 2H) 8,57 (s, 1H) 8,7 (m, 1H), 8,8 (d, 1H)

Hợp chất trung gian 7:



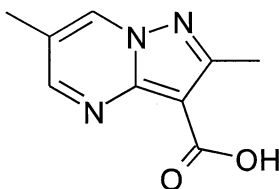
Bổ sung 1,1,3,3-Tetraetoxy-2-metyl-propan (1,4g, 6,2 mmol), tiếp theo là 1,63ml dung dịch HCl 4N trong dioxan vào dung dịch chứa etyl este của axit 5-amino-3-metyl-1H-pirazol-4-carboxylic (1g, 5,91mmol) trong EtOH tuyệt đối (25mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 80°C trong 5 giờ, để yên ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và tiếp theo, làm bay hơi dung môi đến khô. Chất rắn màu tím thu được được hoà tan trong DCM, bổ sung nước và tách các pha.

Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat và cô trong chân không để thu được 1,26g hợp chất nêu ở đề mục này, nó được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 0,79$ phút

MS (ESI pos): $m/z = 224$ (M+H)⁺

Hợp chất trung gian 8:

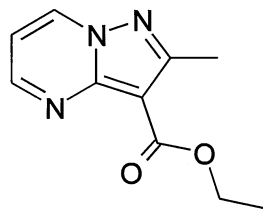


Bổ sung 1,5ml dung dịch natri hydroxit 1N vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 7 (1,26g, 5,75mmol) trong THF (25mL) và nước (25mL) và hỗn hợp này được đun nóng ở 60°C trong 2 h. Dung môi được làm bay hơi, bổ sung nước và 30 ml dung dịch HCl 12N được bổ sung cho đến khi pH=2. Chất rắn tạo thành được lọc, rửa bằng nước và sấy khô ở 70°C trong chân không để thu được 0,9g hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,27$ phút

MS (APCI): $m/z = 192$ (M+H)⁺

Hợp chất trung gian 9:

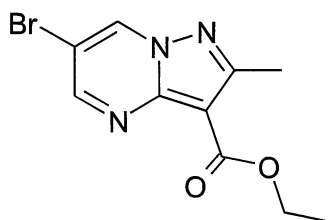


Bổ sung 1,1,3,3-tetraethoxypropan (5,96mL, 23,64mmol) và 5,9ml dung dịch HCl 4N trong dioxan vào dung dịch chứa etyl este của axit 5-amino-3-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic (4g, 23,64mmol) trong EtOH tuyệt đối (80mL). Hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 3 giờ. Làm bay hơi dung môi, cặn được pha loãng với DCM và nước. Lớp hữu cơ được tách, làm khô trên natri sulphat và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (3,6g)

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 263$ phút

MS (APCI): $m/z = 206$ ($M+H$)⁺

Hợp chất trung gian 10:



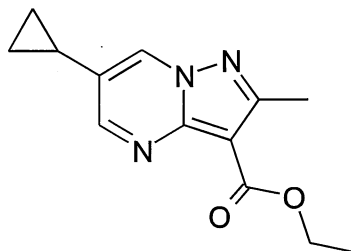
Bổ sung nhỏ giọt brom (2,26mL) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 9 (3,6g, 17,54mmol) trong AcOH (70mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, tiếp theo, rót một cách thận trọng vào 500 ml nước và chiết bằng EtOAc (3x100mL). Các pha hữu cơ được gom và được rửa bằng 100 ml dung dịch Na₂S₂O₃ 5% và tiếp theo, bằng 100 ml dung dịch NaCl bão hoà, làm khô trên natrisulphat và cô trong chân không.

Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (chất giải hấp: DCM/EtOAc; gradien từ 100% đến 70%) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (2,1g)

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 3,52$ phút

MS (APCI): $m/z = 284$ (M+H)⁺

Hợp chất trung gian 11:

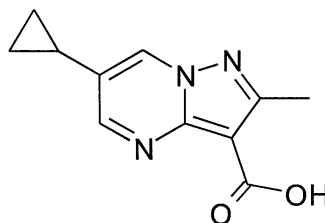


Bổ sung nước (4mL), tiếp theo là kali xyclopropyltrifluoroborat (1,6g, 10,82mmol), paladi(II) axetat (0,08g, 0,36mmol), dixyclohexylphosphino-2',6'-di-*i*-propoxy dI- 1,1'-biphenyl (RUPHOS, 0,34g, 0,72mmol) và kali cacbonat (3g, 21,65mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 10 (2,05g, 7,22mmol) trong toluen (40mL). Hỗn hợp này được đun nóng ở 130°C trong 3 giờ, tiếp theo, làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, lọc qua celite và rửa bằng AcOEt. Lớp hữu cơ được sấy khô và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,5g), nó được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 0,92$ phút

MS (ESI pos): $m/z = 246$ (M+H)⁺

Hợp chất trung gian 12:



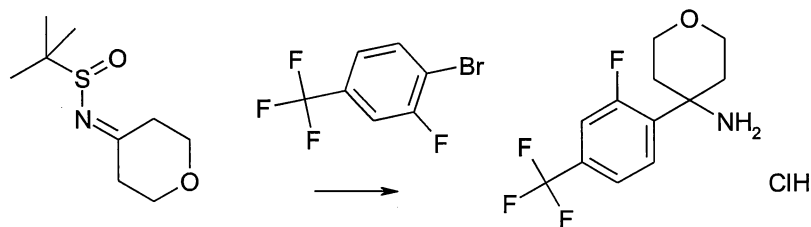
Bổ sung nước (10mL), tiếp theo là 7,7ml dung dịch NaOH 8N vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 11 (1,5g, 6,2mmol) trong EtOH tuyệt đối (30mL). Khuấy hỗn hợp

này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, tiếp theo, làm bay hơi dung môi và dung dịch HCl 4N được bổ sung cho đến khi pH=1. Chất rắn tạo thành được lọc, rửa bằng nước và sấy khô trong chân không ở 70°C qua đêm (1,5g).

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,6$ phút

MS (APCI): $m/z = 218$ (M+H)⁺

Hợp chất trung gian 13:

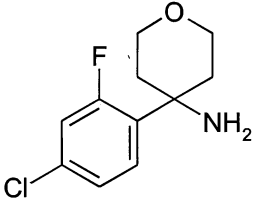
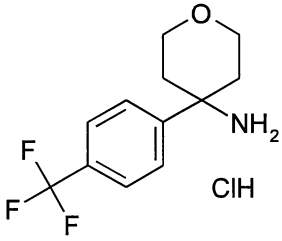
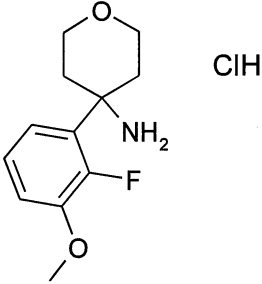
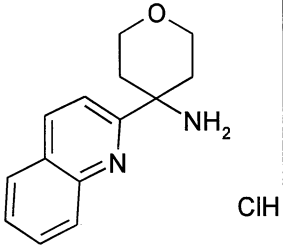


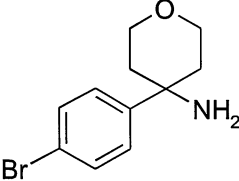
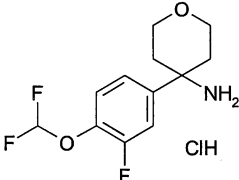
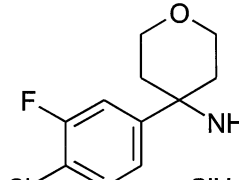
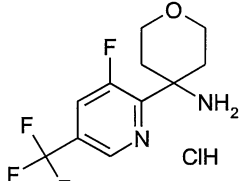
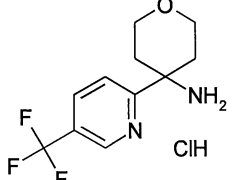
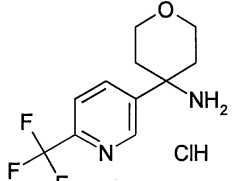
Bổ sung nhỏ giọt 1,53 mL (2,6 mmol) dung dịch tert-butyllithi 1,7M trong pentan vào dung dịch chứa 4-bromo-3-flu-benzotriflorua (585 mg, 2,36 mmol) trong 15 ml THF, khuấy ở -75°C trong môi trường nitơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở -60°C trong 15 phút, tiếp theo, bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa (tetrahydro-pyran-4-yliden)-amit của axit 2-metyl-propan-2-sulfinic (400 mg, 1,97 mmol; được điều chế như được mô tả trong: WO2005/87751 A2) trong 10 ml THF. Hỗn hợp phản ứng được để cho ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa và hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng etyl axetat. Gom các pha hữu cơ, làm khô trên natri sulfat và cô trong chân không. Chất thô thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh (chất rửa giải: xyclohexan/AcOEt; gradien từ 12 % đến 100% AcOEt). Dầu thu được được pha loãng trong 2 ml 1,4-dioxan, bổ sung 0,4 ml dung dịch axit clohydric 4 M trong 1,4-dioxan, khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và tiếp theo, cô trong chân không để thu được 100mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

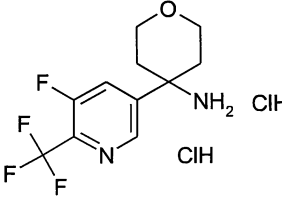
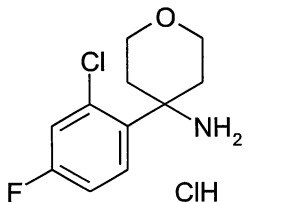
LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 0,90$ phút

MS (ESI pos): $m/z = 264$ (M+H)⁺

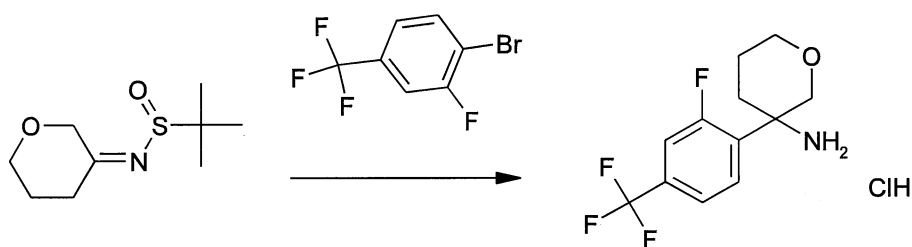
Các hợp chất trung gian amin sau được điều chế theo cách tương tự với hợp chất trung gian 13 bắt đầu từ dẫn xuất bromo-aryl/heteroaryl hoặc iodo-aryl/heteroaryl có bán trên thị trường tương ứng:

Bắt đầu	Hợp chất trung gian amin		MS m/z	R _t (phút)	Phương pháp
4-clo-2-flo-iodobenzen	14		230, 232 (M+H) ⁺	0,79	Phương pháp 2
4-Iodo-benzotriflorua	15		246 (M+H) ⁺	0,66	Phương pháp 2
-	16 Có bán trên thị trường từ ENAMINE-BB (Số cat. EN300-185595)		-	-	-
2-Bromo-quinolin	17		229 (M+H) ⁺	0,69	Phương pháp 2

-	18 Có bán trên thị trường từ ENAMINE- BB (Số cat. EN300- 50665)		-	-	-
4-Bromo-1- (diflometoxy) -2-flobenzen	19		262 (M+H)+	0,68	Phương pháp 2
4-clo-3-flo- iodobenzen	20		230, 232 (M+H)+	0,77	Phương pháp 2
2-Bromo-3- flo-5- (triflometyl)- pyridin	21		265 (M+H)+	0,83	Phương pháp 2
2-Iodo-5- (triflometyl)- pyridin	22		247 (M+H)+	0,75	Phương pháp 2
5-Iodo-2- (triflometyl)- pyridin	23		247 (M+H)+	0,71	Phương pháp 2

5-Bromo-3-fluoro-2-(trifluoromethyl)pyridin	24		265 (M+H) ⁺	0,81	Phương pháp 2
2-chloro-4-fluoriodobenzene	25		230,232 (M+H) ⁺	0,59	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian 26:

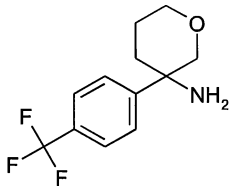
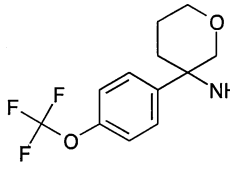


Hợp chất trung gian 26 được điều chế như được mô tả đối với hợp chất trung gian 13 bắt đầu từ 4-bromo-3-fluorobenzotrifluoride có bán trên thị trường (560 mg, 2,30 mmol) và [dihydro-pyran-(3Z)-yliden]-amit của axit 2-metyl-propan-2-sulfinic (390 mg, 1,92 mmol; được điều chế theo cách tương tự với (tetrahydro-pyran-4-yliden)-amit của axit 2-metyl-propan-2-sulfinic, được mô tả trong WO2005/87751 A2) để thu được 120 mg hợp chất nêu ở đề mục này, dưới dạng hỗn hợp triet quang.

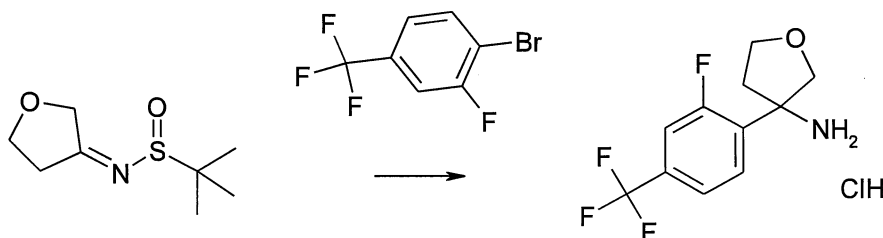
LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 1,00$ phút

MS (ESI pos): $m/z = 264$ (M+H)⁺

Các hợp chất trung gian amin sau được điều chế theo cách tương tự với hợp chất trung gian 26 bắt đầu từ dẫn xuất bromo-aryl có bán trên thị trường tương ứng:

Bắt đầu	Hợp chất trung gian amin		MS m/z	R _t (phút)	Phương pháp
4-Bromo-benzotri-florua	27 Hỗn hợp triệt quang	 ClH	246 (M+H) ⁺	0,92	Phương pháp 2
1-Bromo-4-(triflometoxy)benzen	28 Hỗn hợp triệt quang	 ClH	262 (M+H) ⁺	0,95	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian 29:

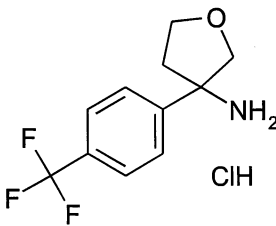
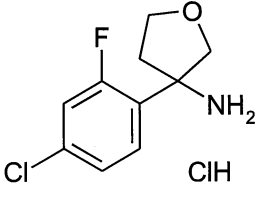
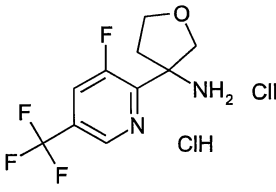
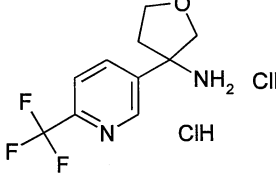
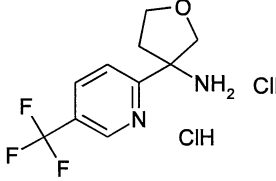


Hợp chất trung gian 29 được điều chế như được mô tả đối với hợp chất trung gian 13 bắt đầu từ 4-bromo-3-flo-benzotriflorua có bán trên thị trường (462 mg, 1,90 mmol) và [dihydro-furan-(3Z)-yliden]-amit của axit 2-metyl-propan-2-sulfinic (300 mg, 1,58 mmol; được điều chế theo cách tương tự với (tetrahydro-pyran-4-yliden)-amit của axit 2-metyl-propan-2-sulfinic, được mô tả trong WO2005/87751 A2) để thu được 50 mg hợp chất nêu ở đề mục này, dưới dạng hỗn hợp triệt quang.

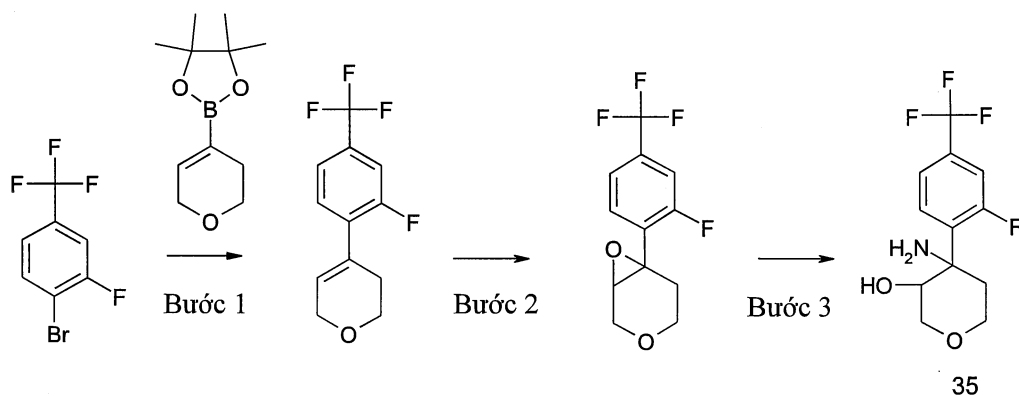
LC-MS (Phương pháp 2): R_t = 0,90 phút

MS (ESI pos): m/z = 250 (M+H)⁺

Các hợp chất trung gian amin sau được điều chế theo cách tương tự với hợp chất trung gian 29 bắt đầu từ dẫn xuất bromo-aryl/heteroaryl hoặc iodo-aryl/heteroaryl có bán trên thị trường tương ứng:

Bắt đầu	Hợp chất trung gian amin	MS m/z	R _t (phút)	Phương pháp
4-Iodobenzo triflorua	30 Hỗn hợp triệt quang	 232 (M+H) ⁺	0,83	Phương pháp 2
4-clo-2-floiodobenzen	31 Hỗn hợp triệt quang	 216, 218 (M+H) ⁺	0,75	Phương pháp 2
2-Bromo-3-flo-5-(triflometyl)pyridin	32 Hỗn hợp triệt quang	 251 (M+H) ⁺	0,76	Phương pháp 2
5-Iodo-2-(triflometyl)pyridin	33 Hỗn hợp triệt quang	 233 (M+H) ⁺	0,68	Phương pháp 2
2-Iodo-5-(triflometyl)pyridin	34 Hỗn hợp triệt quang	 233 (M+H) ⁺	0,70	Phương pháp 2

Hợp chất trung gian 35:



Bước 1:

Pinacol este của axit 3,6-Dihydro-2H-pyran-4-boronic (5,62 g, 26,75 mmol), 4-bromo-3-flobenzotriflorua (5,00 g, 20,58 mmol), kali cacbonat (8,53 g, 61,73 mmol) và 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxendiclo paladi(II) (753 mg, 1,03 mmol) được tạo huyền phù trong 50 ml 1,4-dioxan và 10 ml nước. Hỗn hợp phản ứng này được hồi lưu trong 3 giờ, làm bay hơi dung môi và chất thô được chiết bằng etyl axetat (50 mL) và nước (50 mL). Lớp hữu cơ được tách, làm khô trên natri sulfat và làm bay hơi. Chất thô thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh (chất rửa giải: xyclohexan/AcOEt; gradien từ 40 % đến 100% AcOEt) để thu được 4,0 g hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu trong suốt.

GC-MS (Phương pháp 9): $R_t = 7,76$ phút

MS : $m/z = 246 (M)^+$

Bước 2:

Bổ sung từng phần axit 3-cloperoxybenzoic (11,3 g, 50,37 mmol) vào dung dịch chứa 4-(2-flo-4-triflometyl-phenyl)-3,6-dihydro-2H-pyran (thu được như được mô tả trong Bước 1; 7,0 g, 25,18 mmol) trong 150 ml diclometan, khuấy ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được để cho ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C và chất kết tủa được tạo thành được lọc ra. Dung dịch hữu cơ được rửa hai lần bằng dung dịch nước kali cacbonat bão hoà, làm khô trên natri sulfat và cô trong chân không. Chất thô thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh (chất rửa giải: xyclohexan/AcOEt; gradien từ 50 % đến 100% AcOEt) để thu được 4,2 g hợp chất nêu ở đề mục này.

GC-MS (Phương pháp 9): $R_t = 7,68$ phút

MS : $m/z = 262 (M)^+$

Bước 3:

Bổ sung nhỏ giọt axit triflometan sulfonic (1,88 g, 12,5 mmol) vào dung dịch chứa 6-(2-flo-4-triflometyl-phenyl)-3,7-dioxa-bixyclo[4,1,0]heptan (thu được như được mô tả trong Bước 2; 1,64 g, 6,25 mmol) trong 10 ml axetonitril, khuấy trong môi trường nitơ ở -45°C . Hỗn hợp phản ứng được để cho ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2,5 giờ. Bổ sung 10 ml nước, hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 100°C và axetonitril được cất ra. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 100°C trong 5 giờ, tiếp theo, làm mát xuống nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với diclometan và tách các pha. Pha nước được xử lý bằng dung dịch NaOH 4M cho đến độ pH bazơ và chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và cô trong chân không để tạo ra 290 mg hợp chất cuối cùng (dầu không màu thô), 4-Amino-4-(2-flo-4-triflometyl-phenyl)-tetrahydro-pyran-3-ol, dưới dạng hỗn hợp triệt quang (tỷ lệ chất đồng phân không đối quang TRANS/CIS 85:15, xác định được bằng NMR).

Chất thô thu được được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

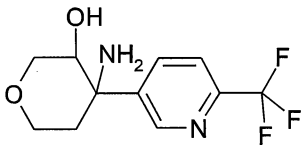
LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 0,77$ phút

MS (ESI pos): $m/z = 280 (M+H)^+$

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,59 – 7,47 (m, 3H), 4,74 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,04 (dd, $J = 11,7, 1,5$ Hz, 1H), 3,90 (ddd, $J = 12,5, 11,0, 2,0$ Hz, 1H), 3,74 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 3,67 (dd, $J = 11,1, 4,1$ Hz, 1H), 3,56 – 3,51 (m, 1H), 2,51 – 2,44 (m, 1H), 2,09 (br s, 1H), 1,56 (m, 1H).

NOE: 2,09 (NH_2): 3,74; 4,04. 4,74 (OH): 3,55; 2,45

Các hợp chất trung gian rượu amino sau được điều chế theo cách tương tự với hợp chất trung gian 34 bắt đầu từ dẫn xuất bromo-aryl có bán trên thị trường tương ứng:

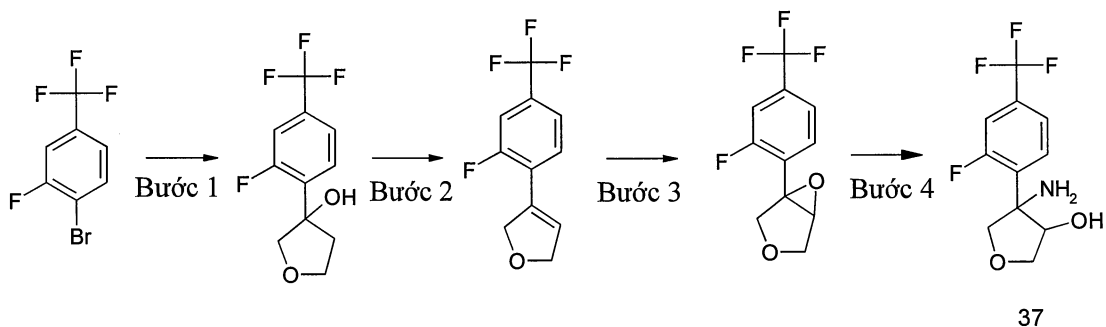
Bắt đầu	Hợp chất trung gian rượu amino		MS m/z	R _t (phút)	Phương pháp
5-Bromo-2-(triflometryl)pyridin	36 Trans raxemat		263 (M+H) ⁺	0,90	Phương pháp 1

Hoá lập thể tương đối của hợp chất trung gian 36 được chỉ định bằng NMR và NOE :

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,87 (d, J = 2,3 Hz, 1H, 13), 8,10 (ddd, J = 8,3, 2,4, 0,8 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 11,6, 1,5 Hz, 1H), 3,91 (td, J = 11,7, 2,3 Hz, 1H), 3,68 (ddd, J = 11,1, 4,9, 2,2 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 11,7, 2,4 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 2,49 – 2,44 (m, 1H), 2,12 (s, 2H), 1,49 (dd, J = 13,1, 1,9 Hz, 1H).

NOE : 2,12 (NH₂): 3,47; 3,91; 4,05. 4,78 (OH): 3,56; 2,48

Hợp chất trung gian 37



Bước 1:

tert-Butyllithi (21,8 mL, 1,7M trong pentan, 37,0 mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào 4-bromo-3-flobenzotriflorua (5,00 g, 20,58 mmol) trong THF (50 mL) ở -70°C. Sau 1h, 3-oxotetrahydrofuran (1,78 g, 20,58 mmol) trong THF được bổ sung nhỏ giọt. Hỗn

hợp phản ứng này được để ấm đến hỗn hợp -10 °C và tôi bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa. Etyl axetat được bổ sung, lớp hữu cơ được tách, làm khô trên natri sulfat và làm bay hơi. Chất thô thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh (chất rửa giải: xyclohexan/AcOEt; gradien từ 0% đến 80% AcOEt) để thu được 1,6 g 3-(2-flo-4-triflometyl-phenyl)-tetrahydro-furan-ol.

GC-MS (Phương pháp 9): R_t = 7,58 phút

MS : m/z = 250 (M)⁺

Bước 2:

Bổ sung monohydrat của axit p-toluensulfonic (1,75 g, 9,19 mmol) vào 3-(2-flo-4-triflometyl-phenyl)-tetrahydro-furan-ol (thu được như được mô tả trong Bước 1; 2,3 g, 9,19 mmol) trong toluen (20 mL). Sau khi hồi lưu trong 1h, các chất dễ bay hơi được làm bay hơi, bổ sung DCM và nước, lớp hữu cơ được tách, làm khô trên natri sulfat và làm bay hơi để thu được 2,0 g (77% hàm lượng) 3-(2-flo-4-triflometyl-phenyl)-2,5-dihydro-furan thô, mà nó được sử dụng không cần tinh chế thêm.

GC-MS (Phương pháp 9): R_t = 7,12-7,21 phút

MS : m/z = 232 (M)⁺

Bước 3:

Bổ sung từng phần axit 3-cloperoxybenzoic (2,63 g, 15,26 mmol) vào dung dịch chứa 3-(2-flo-4-triflometyl-phenyl)-2,5-dihydro-furan (thu được như được mô tả trong Bước 2; 2,0 g, 77% hàm lượng, 6,63 mmol) trong 50 ml diclometan, khuấy ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được để cho ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C và chất kết tủa được tạo thành được lọc ra. Dung dịch hữu cơ được rửa hai lần bằng dung dịch nước kali cacbonat bão hòa, làm khô trên natri sulfat và cô trong chân không. Chất thô thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh (chất rửa giải: xyclohexan/AcOEt; gradien từ 50 % đến 100% AcOEt) để thu được 1,2 g (98% hàm lượng) 1-(2-flo-4-triflometyl-phenyl)-3,6-dioxa-bixyclo[3,1,0]-hexan.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 3,91-3,95 (m, 2H), 4,06-4,19 (m, 3H), 7,37 (dd, *J* = 10,2, 1,3 Hz, 1H), δ 7,47 (dd, *J* = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,59 (m, 1H)

Bước 4:

Bổ sung nhỏ giọt axit triflometan sulfonic (0,84 mL, 9,48 mmol) vào dung dịch chứa 1-(2-flo-4-triflometyl-phenyl)-3,6-dioxa-bixyclo[3,1,0]hexan (thu được như được mô tả trong Bước 3; 1,20 g, 98% hàm lượng, 4,74 mmol) trong 20 ml axetonitril, khuấy trong môi trường nitơ ở -40°C. Hỗn hợp phản ứng được để cho ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2,5 giờ. Bổ sung 20 ml nước, hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 100°C và axetonitril được cất ra. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 100°C trong 20 giờ, tiếp theo, làm mát xuống nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với diclometan và tách các pha. Pha nước được xử lý bằng dung dịch NaOH 4M cho đến độ pH bazơ và chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và cô trong chân không để tạo ra 200 mg 4-amino-4-(2-flo-4-triflometyl-phenyl)-tetrahydro-furan-3-ol, dưới dạng hỗn hợp triệt quang (tỷ lệ chất đồng phân không đối quang TRANS/CIS 88/12, xác định được bằng NMR).

Chất thô thu được được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

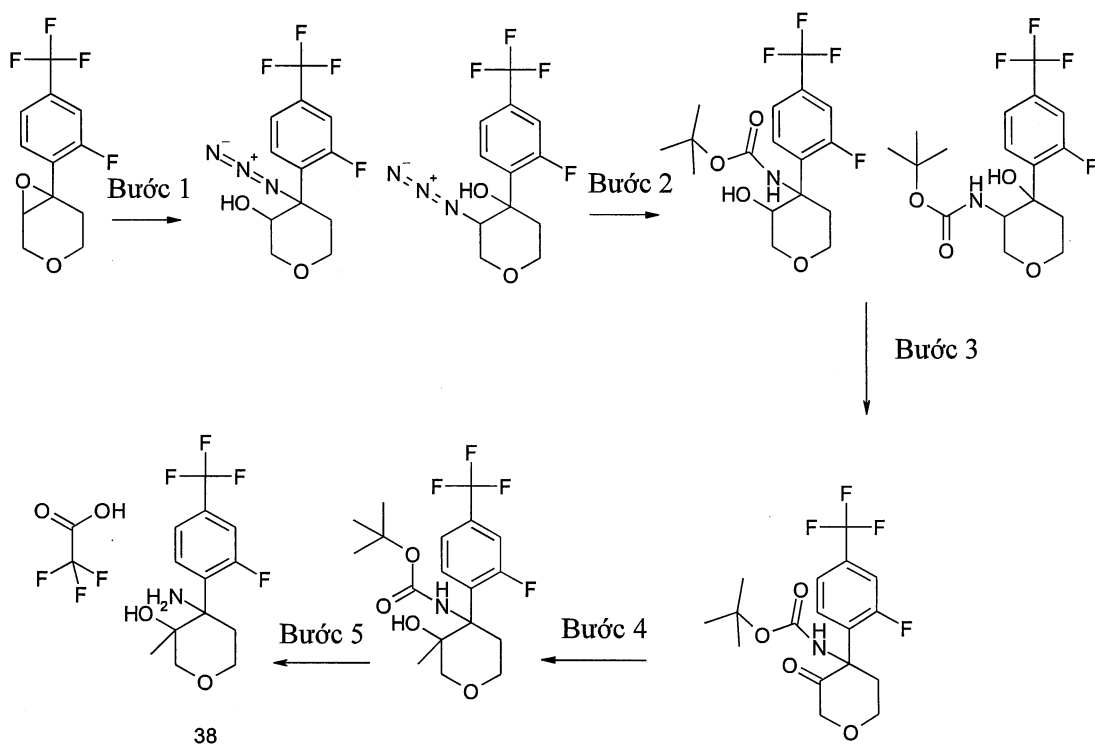
LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 2,52\text{--}3,04$ phút

MS (ESI pos): $m/z = 266$ ($M+H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,59 – 7,54 (m, 1H), 7,52 – 7,45 (m, 2H), 5,08 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,29 (q, $J = 3,8$ Hz, 1H), 4,25 (dd, $J = 8,8, 3,8$ Hz, 1H), 4,14 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,95 (dd, $J = 8,0, 2,2$ Hz, 1H), 3,65 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,06 (s, 2H).

NOE: 2,06 (NH₂): 3,95; 4,29; 4,25.5,08 (OH): 4,14; 3,65

Hợp chất trung gian 38:



Bước 1:

6-(2-flo-4-triflometyl-phenyl)-3,7-dioxa-bixyclo[4,1,0]heptan (thu được như được mô tả trong Bước 2 trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 34; 4,20 g, 16,02 mmol), natri azit (2,08 g, 32,04 mmol) và amoni clorua (1,72 g, 32,04 mmol) được tạo huyền phù trong 50 ml metanol và 10 ml nước. Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện hồi lưu trong 18 giờ. Loại bỏ dung môi, chất thô được tạo huyền phù trong nước và chiết hai lần bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và cô trong chân không để tạo ra 4,70 g hợp chất cuối cùng dưới dạng hỗn hợp của chất đồng phân vị trí 4-Azido-4-(2-flo-4-triflometyl-phenyl)-tetrahydro-pyran-3-ol mong muốn và chất đồng phân vị trí 3-azido-4-(2-flo-4-triflometyl-phenyl)-tetrahydro-pyran-4-ol không mong muốn với tỷ lệ đồng phân vị trí là 76/24 xác định được bằng NMR. Hỗn hợp đồng phân vị trí này được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tách.

GC-MS (Phương pháp 9): $R_t = 9,57$ phút

MS : $m/z = 248$ (M)⁺

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,77 – 7,74 (m, 1H), 7,72 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,67 – 7,64 (m, 1H), 5,37 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,93 – 3,89 (m, 1H), 3,85 – 3,80 (m, 1H), 3,78 (dd, J = 12,3, 1,5 Hz, 1H), 3,74 – 3,66 (m, 2H), 2,65 (ddd, J = 13,8, 11,9, 4,8 Hz, 1H), 2,02 – 1,95 (m, 1H).

Bước 2:

Hỗn hợp gồm 4-Azido-4-(2-flo-4-triflometyl-phenyl)-tetrahydro-pyran-3-ol và 3-azido-4-(2-flo-4-triflometyl-phenyl)-tetrahydro-pyran-4-ol (thu được như được mô tả trong Bước 1, 2,0 g, 6,55 mmol), Pd/C (300 mg, 2,82 mmol) và di-tert-butyldicacbonat (1,86 g, 8,52 mmol) được tạo huyền phù trong 150 ml etanol. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong áp suất hydro (2,5 ba) trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua đệm celite và dung dịch hữu cơ được cô trong chân không. Chất thô thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh (chất rửa giải: xyclohexan/AcOEt; gradien từ 10 % đến 100% AcOEt) để thu được 1,75 g hợp chất nêu ở đề mục này (chất rắn màu vàng) dưới dạng hỗn hợp của chất đồng phân vị trí tert-butyl este của axit [4-(2-flo-4-triflometyl-phenyl)-3-hydroxy-tetrahydro-pyran-4-yl]-carbamic mong muốn và chất đồng phân vị trí tert-butyl este của axit [4-(2-flo-4-triflometyl-phenyl)-4-hydroxy-tetrahydro-pyran-3-yl]-carbamic không mong muốn với tỷ lệ đồng phân vị trí là 85/15 xác định được bằng NMR. Hỗn hợp đồng phân vị trí này được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tách.

GC-MS (Phương pháp 9): R_t = 10,92-10,99 phút

MS : m/z = 323 (M) $^+$

Bước 3:

Hỗn hợp gồm tert-butyl este của axit [4-(2-flo-4-triflometyl-phenyl)-3-hydroxy-tetrahydro-pyran-4-yl]-carbamic và tert-butyl este của axit 4-(2-flo-4-triflometyl-phenyl)-4-hydroxy-tetrahydro-pyran-3-yl]-carbamic (thu được như được mô tả trong Bước 2, 3,7 g, 7,30 mmol) được hoà tan trong 20 ml diclometan, bổ sung từng phần Dess-Martin periodinan (2,18 g, 9,5 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với diclometan, rửa bằng dung dịch nước bicacbonat bão hoà, rửa bằng dung dịch nước natri bisulfit bão hoà, lớp hữu

cơ được tách, làm khô trên natri sulfat và cô trong chân không. Chất thô thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh (chất rửa giải: diclometan/AcOEt; gradien từ 0% đến 70% AcOEt) để tạo ra 2,4 g hợp chất mong muốn.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 4,23-4,83$ phút

MS (ESI pos): $m/z = 278$ (mạnh) $(M+H)^+$

Bước 4:

Tert-butyl este của axit [4-(2-Flo-4-triflometyl-phenyl)-3-oxo-tetrahydro-pyran-4-yl]-carbamic (thu được như được mô tả trong Bước 3; 340 mg, 0,9 mmol) được tạo huyền phù trong 10 ml THF khô. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở -20°C và 0,29 ml dung dịch metylmagie bromua 3,4M trong metyl-tetrahydrofuran được bổ sung nhỏ giọt. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở -20°C trong 1 giờ, tiếp theo, tôi bằng dung dịch nước amoni clorua bão hoà. Lớp hữu cơ được tách, làm khô trên natri sulfat và cô trong chân không. Chất thô thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh (chất rửa giải: diclometan/AcOEt; gradien từ 0% đến 30% AcOEt) để tạo ra 200 mg hợp chất nêu ở đề mục này, tert-butyl este của axit 4-(2-flo-4-triflometyl-phenyl)-3-hydroxy-3-metyl-tetrahydro-pyran-4-yl]-carbamic, dưới dạng hỗn hợp triệt quang (tỷ lệ chất đồng phân không đối quang TRANS/CIS 82/12, xác định được bằng NMR).

GC-MS (Phương pháp 9): $R_t = 11,01$ phút

MS : $m/z = 292$ (mạnh) $(M)^+$

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,58 – 7,53 (m, 1H), 7,52 – 7,48 (m, 1H), 7,45 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 3,88 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,70 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,60 (q, $J = 12,8, 12,2$ Hz, 1H), 3,28 – 3,26 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 2,88 (t, $J = 11,4$ Hz, 1H), 1,33 (s, 9H), 0,9 (s, 3H).

NOE: 6,92 (NH): 0,90; 3,88. 4,78 (OH): 2,88; 3,27

Bước 5:

Tert-butyl este của axit 4-(2-Flo-4-triflometyl-phenyl)-3-hydroxy-3-metyl-tetrahydro-pyran-4-yl]-carbamic (thu được như được mô tả trong Bước 4, là chất đồng phân không đối quang được ưu tiên; 200 mg, 0,51 mmol) được hoà tan trong 5 ml

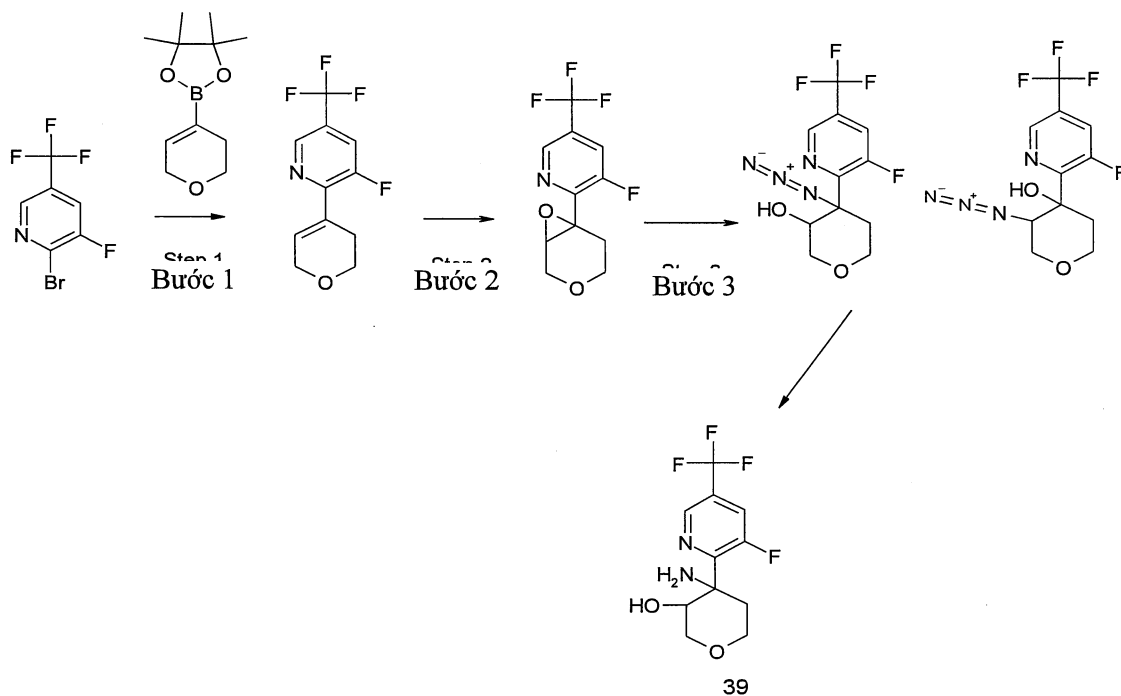
diclometan. Axit trifloaxetic (0,39 mL, 5,1 mmol) được bổ sung, khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và tiếp theo, cô trong chân không. Chất thô thu được được làm sạch hai lần bằng etyl ete để tạo ra 198 mg hợp chất nêu ở đề mục này, muối 4-amino-4-(2-fluoro-4-(trifluoromethyl)-phenyl)-3-methyl-tetrahydro-pyran-3-ol trifloaxetat dưới dạng hỗn hợp triệt quang (tỷ lệ chất đồng phân không đối quang TRANS/CIS 85/15, xác định được bằng NMR).

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 3,35$ phút

MS (ESI pos): $m/z = 294$ ($M+H$)⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,61 (s, 3H), 7,96 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 13,3, 2,0$ Hz, 1H), 7,70 – 7,66 (m, 1H), 5,40 (s, 1H), 3,98 (ddd, $J = 13,3, 10,7, 2,8$ Hz, 1H), 3,92 – 3,85 (m, 1H), 3,62 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 3,40-3,38 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 2,99 (ddd, $J = 14,4, 10,7, 5,2$ Hz, 1H), 1,79 (dt, $J = 14,4, 3,0$ Hz, 1H), 1,11 (d, $J = 1,8$ Hz, 3H).

Hợp chất trung gian 39:



Bước 1:

Bước 1 được tiến hành theo cách tương tự với Bước 1 trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 35, bắt đầu từ 2-bromo-3-fluoro-5-(trifluoromethyl)pyridin (5 g, 20,49 mmol) để thu được 2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-fluoromethyl-pyridin (5,7 g).

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 1,17$ phút

MS (ESI pos): $m/z = 248$ (M+H)⁺

Bước 2:

Bước 2 được tiến hành theo cách tương tự với Bước 2 trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 35, bắt đầu từ 2-(3,6-Dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-fluoromethyl-pyridin (5,7 g, 23,06 mmol) để thu được 2-(3,7-dioxa-bicyclo[4,1,0]hept-6-yl)-3-fluoro-5-trifluoromethyl-pyridin (3,25 g).

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 0,95$ phút

MS (ESI pos): $m/z = 264$ (M+H)⁺

Bước 3:

Bước 3 được tiến hành theo cách tương tự với Bước 1 trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 38, bắt đầu từ 2-(3,7-Dioxa-bicyclo[4,1,0]hept-6-yl)-3-fluoro-5-trifluoromethyl-pyridin (250 mg, 0,95 mmol) để thu được sau khi tinh chế bằng sắc ký nhanh (chất rửa giải: cyclohexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 30% EtOAc), 4-azido-4-(3-fluoro-5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-tetrahydro-pyran-3-ol (160 mg) dưới dạng chất đồng phân vị trí chính

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 1,05$ phút

MS (ESI pos): $m/z = 307$ (M+H)⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (dq, $J = 2,0, 0,9$ Hz, 1H), 8,39 (ddd, $J = 11,5, 1,9, 0,7$ Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,93 – 3,86 (m, 1H), 3. 78 – 3,64 (m, 3H), 2,73 (ddd, $J = 14,6, 12,6, 4,9$ Hz, 1H), 2,02 (dq, $J = 14,7, 2,0$ Hz, 1H).

Chất đồng phân vị trí phụ, 3-Azido-4-(3-fluoro-5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-tetrahydro-pyran-4-ol, cũng tách được (40mg).

LC-MS (Phương pháp 2): $R_t = 1,04$ phút

MS (ESI pos): $m/z = 307$ ($M+H$)⁺

Bước 4:

Bổ sung amoni format (165 mg, 2,61 mmol) và kẽm (51,2 mg, 0,78 mmol) vào dung dịch chứa 4-azido-4-(3-flo-5-triflometyl-pyridin-2-yl)-tetrahydro-pyran-3-ol (160 mg, 0,52 mmol) trong 5 ml metanol trong khi khuấy trong môi trường nitơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ phòng qua đêm và cô. Bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hoà và hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat và cô trong chân không để tạo ra 115 mg 4-Amino-4-(3-flo-5-triflometyl-pyridin-2-yl)-tetrahydro-pyran-3-ol, dưới dạng hỗn hợp triệt quang TRANS.

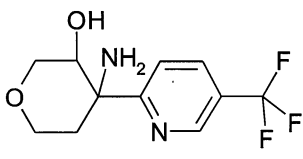
LC-MS (Phương pháp 5): $R_t = 0,71$ phút

MS (ESI pos): $m/z = 281$ ($M+H$)⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,75 (dq, $J = 2,0, 1,0$ Hz, 1H), 8,18 – 8,12 (m, 1H), 4,80 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,01 (dd, $J = 11,7, 1,5$ Hz, 1H), 3,89 – 3,83 (m, 1H), 3,78 (dt, $J = 5,5, 1,9$ Hz, 1H), 3,74 – 3,66 (m, 1H), 3,55 (dd, $J = 11,7, 1,7$ Hz, 1H), 2,71 – 2,61 (m, 1H), 2,09 (s, 2H), 1,65 – 1,58 (m, 1H).

NOE: 2,09 (NH₂): 3,55; 3,70; 3,78; 4,80 (OH): 1,61; 3,78

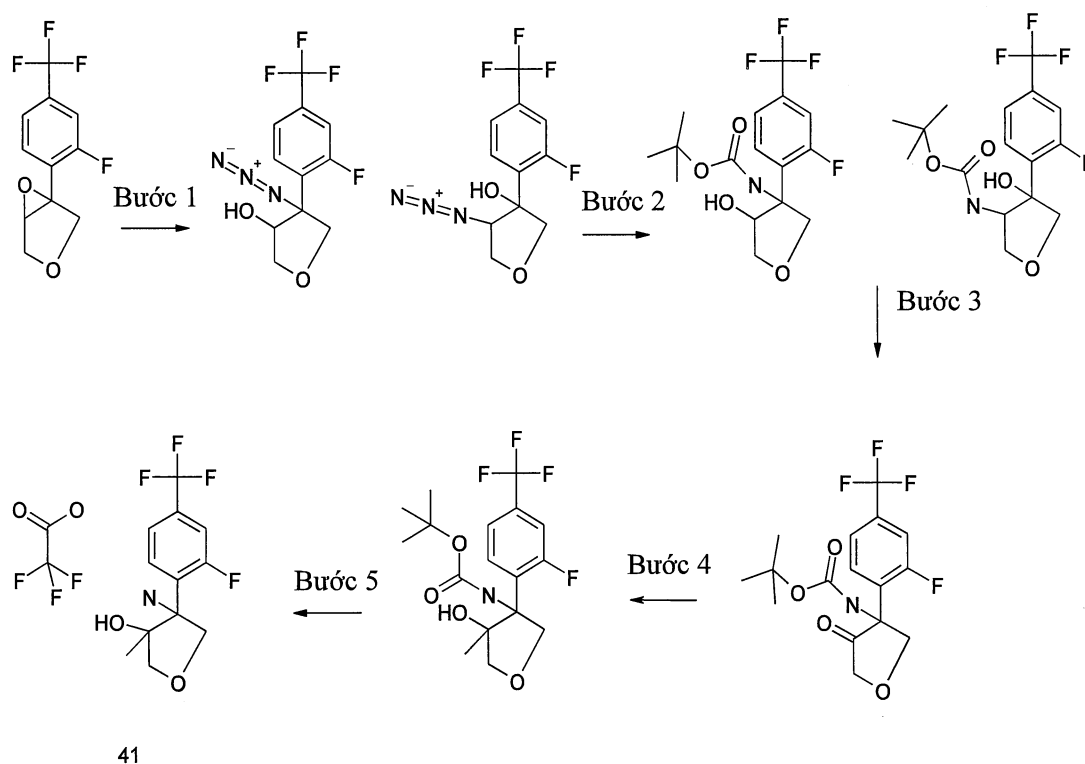
Các hợp chất trung gian sau được điều chế theo cách tương tự với hợp chất trung gian 39, bắt đầu từ 2-Bromo-5-triflometyl-pyridin

Bắt đầu	Hợp chất trung gian rượu amino		MS m/z	R _t (phút)	Phương pháp
2-Bromo-5-triflometylpyridin	40		263	0,68	Phương pháp 2

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,89 (dq, J = 2,6, 0,9 Hz, 1H), 8,13 (ddd, J = 8,4, 2,5, 0,8 Hz, 1H), 7,69 (dt, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 11,4, 1,7 Hz, 1H), 3,84 (td, J = 11,3, 2,4 Hz, 1H), 3,72 (ddd, J = 10,9, 4,7, 2,7 Hz, 1H), 3,60 (ddd, J = 5,7, 2,8, 1,4 Hz, 1H), 3,54 (dd, J = 11,5, 2,8 Hz, 1H), 2,56 – 2,51 (m, 1H), 2,02 (s, 2H), 1,62 – 1,52 (m, 1H).

NOE: 2,09 (NH₂): 3,55; 3,70; 3,78; 4,80 (OH): 1,61; 3,78

Hợp chất trung gian 41:



Bước 1:

Bước 1 được tiến hành theo cách tương tự với Bước 1 trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 38, bắt đầu từ 1-(2-flo-4-triflometyl-phenyl)-3,6-dioxabicyclo[3,1,0]hexan (750, 3,02 mmol, được điều chế như được mô tả trong Bước 3 trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 37) để thu được 4-azido-4-(2-flo-4-triflometyl-phenyl)-tetrahydro-furan-3-ol dưới dạng chất đồng phân vị trí chính và 4-Azido-3-(2-flo-4-triflometyl-phenyl)-tetrahydro-furan-3-ol dưới dạng chất đồng phân vị trí phụ. (900mg, chất đồng phân vị trí tỷ lệ 82/18 xác định được bằng NMR)

GC-MS (Phương pháp 9): $R_t = 9,22$ phút

MS : $m/z = 190$ (mảnh) (M)⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 – 7,77 (m, 1H), 7,66 – 7,60 (m, 2H), 5,72 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,59 – 4,55 (m, 1H), 4,39 (dd, $J = 9,7, 1,8$ Hz, 1H), 4,23 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 4,18 (dd, $J = 9,6, 4,1$ Hz, 1H), 3,79 – 3,75 (d, 1H).

Bước 2:

Bước 2 được tiến hành theo cách tương tự với Bước 1 trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 38, bắt đầu từ hỗn hợp đồng phân vị trí, để thu được tert-butyl este của axit [3-(2-flo-4-triflometyl-phenyl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan-3-yl]-carbamic như được ưu tiên chất đồng phân vị trí và tert-butyl este của axit 4-(2-flo-4-triflometyl-phenyl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan-3-yl]-carbamic (670 mg) (chất đồng phân vị trí tỷ lệ 80/20 xác định được bằng NMR).

GC-MS (Phương pháp 9): $R_t = 10,67$ phút

MS : $m/z = 265$ (mảnh) (M)⁺

Bước 3:

Bước 3 được tiến hành theo cách tương tự với Bước 3 trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 38, bắt đầu từ hỗn hợp đồng phân vị trí gồm tert-butyl este của axit [3-(2-flo-4-triflometyl-phenyl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan-3-yl]-carbamic và tert-butyl este của axit 4-(2-flo-4-triflometyl-phenyl)-4-hydroxy-tetrahydro-furan-3-yl]-carbamic

(670 mg, 1,47 mmol), để thu được tert-butyl este của axit [3-(2-flo-4-triflometyl-phenyl)-4-oxo-tetrahydro-furan-3-yl]-carbamic (455 mg).

GC-MS (Phương pháp 9): $R_t = 10,15$ phút

MS: $m/z = 249$ (mảnh) (M)⁺

Bước 4:

Bước 4 được tiến hành theo cách tương tự với Bước 4 trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 38, bắt đầu từ tert-butyl este của axit [3-(2-flo-4-triflometyl-phenyl)-4-oxo-tetrahydro-furan-3-yl]-carbamic (455 mg, 1,23) để thu được tert-butyl este của axit [3-(2-flo-4-triflometyl-phenyl)-4-hydroxy-4-metyl-tetrahydro-furan-3-yl]-carbamic dưới dạng hỗn hợp triệt quang (tỷ lệ chất đồng phân không đối quang TRANS/CIS 91/9, xác định được bằng NMR). (365 mg).

LC-MS (Phương pháp 10): $R_t = 3,46-3,62$ phút

MS (ESI pos): $m/z = 280$ (mảnh) (M+H)⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,64 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 9,5$ Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,72 – 4,65 (m, 1H), 4,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,94 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,60 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 1,31 (s, 12H).

NOE: 7,04 (NH): 3,94; 4,13; 1,31; 4,98 (OH): 1,31; 4,68; 1,31 (Me): 7,04; 4,13; 4,98

Bước 5:

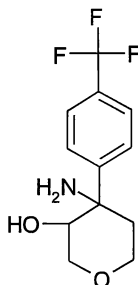
Bước 5 được tiến hành theo cách tương tự với Bước 5 trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 38, bắt đầu từ tert-butyl este của axit [3-(2-flo-4-triflometyl-phenyl)-4-hydroxy-4-metyl-tetrahydro-furan-3-yl]-carbamic (365 mg, 1,0 mmol) để thu được 4-amino-4-(2-flo-4-triflometyl-phenyl)-3-metyl-tetrahydro-furan-3-ol trifloaxetat, dưới dạng hỗn hợp triệt quang (tỷ lệ chất đồng phân không đối quang TRANS/CIS 90/10, xác định được bằng NMR). (378 mg)

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 2,91-3,19$ phút

MS (ESI pos): $m/z = 280$ (M+H)⁺

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,67 (s, 3H), 7,88 – 7,79 (m, 2H), 7,70 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,62 (dd, J = 10,0, 1,1 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 10,0, 1,5 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 1,48 (d, J = 1,3 Hz, 3H).

Hợp chất trung gian 42:



Hợp chất trung gian 42 được điều chế theo cách tương tự với hợp chất trung gian 35, bắt đầu từ 4-iodobenzotriflorua (3 g, 10,7 mmol) để thu được, sau khi tinh chế bằng sắc ký ở bước thứ ba (chất rửa giải: xyclohexan/EtOAc; gradien từ 0% đến 100% EtOAc), 105 mg hợp chất nêu ở đề mục này, dưới dạng hỗn hợp triệt quang (tỷ lệ chất đồng phân không đối quang TRANS/CIS 93/7, xác định được bằng NMR).

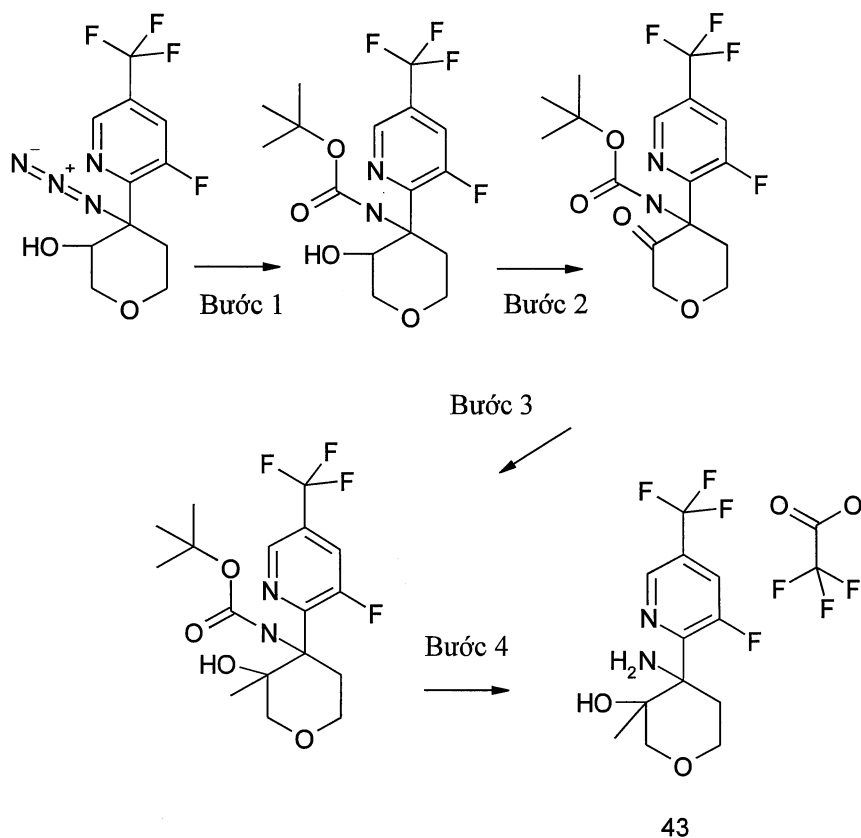
LC-MS (Phương pháp 5): R_t = 0,77 phút

MS (ESI pos): m/z = 262 ($M+H$) $^+$

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,71 – 7,67 (m, 2H), 7,65 – 7,61 (m, 2H), 4,58 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 11,5, 1,5 Hz, 1H), 3,92 – 3,86 (m, 1H), 3,67 (ddd, J = 11,1, 4,9, 2,3 Hz, 1H), 3,57 – 3,52 (m, 1H), 3,48 (dq, J = 5,7, 1,5 Hz, 1H), 2,49 – 2,41 (m, 1H), 1,97 (s, 2H), 1,49 – 1,42 (m, 1H).

NOE 1,97 (NH₂): 3,48; 4,05; 1,474,58 (OH): 2,46; 3,553,48 (CH): 1,97; 3,89

Hợp chất trung gian 43:



Bước 1:

Bước 1 được tiến hành theo cách tương tự với Bước 2 trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 38, bắt đầu từ 4-Azido-4-(3-fluoro-5-triflometyl-pyridin-2-yl)-tetrahydro-pyran-3-ol(1,7g, 4,77mmol) để thu được sau khi lọc trên silic oxit, 1,3g hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng hỗn hợp triệt quang TRANS.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 3,93$ phút

MS (APCI): $m/z = 381$ ($M+H$)⁺

Bước 2:

Bổ sung nhỏ giọt DMSO (0,37mL, 0,51mmol) vào dung dịch chứa oxalylclorua (0,25mL, 2,6mmol) trong DCM khô (20mL) ở -55°C. Sau 20 phút, bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa tert-butyl este của axit (3-fluoro-5-triflometyl-pyridin-2-yl)-3-hydroxy-tetrahydro-pyran-4-yl]-carbamic (1,0g, 2,37mmol) được hoà tan trong 3ml DCM khô. Hỗn hợp này được khuấy trong 1h ở -70 °C, tiếp theo, TEA được bổ sung nhỏ giọt, khuấy trong 1,30 giờ ở -40 °C và tiếp theo, để cho đạt đến nhiệt độ trong phòng. Khuấy

hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Dung môi được làm bay hơi, cặn được pha loãng với 50 ml etyl axetat và rửa bằng 3 x 10 ml nước. Tách pha hữu cơ, làm khô trên natri sulfat để thu được 0,92g hợp chất mong muốn được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 3,79$ phút

MS (APCI): $m/z = 475$ ($M+H$)⁺

Bước 3:

Bước 3 được tiến hành theo cách tương tự với Bước 4 trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 38, bắt đầu từ tert-butyl este của axit 4-(3-flo-5-triflometyl-pyridin-2-yl)-3-oxo-tetrahydro-pyran-4-yl]-carbamic (0,92g, 2,41mmol) để thu được sau khi tinh chế bằng sắc ký (chất rửa giải: cyclohexan/EtOAc; gradien từ 100% đến 40% EtOAc), 0,190g chất đồng phân lập thể CIS và 0,35g chất đồng phân lập thể TRANS, cả hai dưới dạng hỗn hợp triệt quang.

LC-MS (Phương pháp 9): $R_t = 10,49$ phút (chất đồng phân lập thể CIS)

MS (ESI): $m/z = 394$ ($M+H$)⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,88 (s, 3 H) 1,22 - 1,38 (m, 9 H) 2,26 - 2,42 (m, 1 H) 2,80 (td, $J=13,54, 4,65$ Hz, 1 H) 3,25 - 3,29 (m, 1 H) 3,54 - 3,63 (m, 2 H) 3,78 (br dd, $J=11,37, 3,42$ Hz, 1 H) 5,31 (s, 1 H) 6,40 (br s, 1 H) 8,18 (br d, $J=11,61$ Hz, 1 H) 8,81 - 8,86 (m, 1 H)

NOE : 6,40 (NH): 5,31, 5,31 (OH): 6,40

LC-MS (Phương pháp 9): $R_t = 10,76$ phút (chất đồng phân lập thể TRANS)

MS (ESI): $m/z = 394$ ($M+H$)⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,03 (d, $J=2,93$ Hz, 3 H) 1,10 - 1,44 (m, 9 H) 1,96 - 2,03 (m, 1 H) 3,06 - 3,18 (m, 1 H) 3,24 (d, $J=11,98$ Hz, 1 H) 3,54 - 3,69 (m, 1 H)

3,72 - 3,86 (m, 2 H) 4,71 (s, 1 H) 7,01 (br s, 1 H) 8,09 (br d, J=11,74 Hz, 1 H) 8,79 (s, 1 H)

NOE : 7,01 (NH): 1,02; 3,62; 3,77 4,71 (OH): 3,12; 3,24

Bước 4:

Bước 4 được tiến hành theo cách tương tự với Bước 5 trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 38, bắt đầu từ tert-butyl este của axit TRANS [(R)-4-(3-flu-5-triflometyl-pyridin-2-yl)-3-hydroxy-3-metyl-tetrahydro-pyran-4-yl]-carbamic (0,350g, 0,89mmol) để thu được 0,25g hợp chất trung gian mong muốn 42, 4-Amino-4-(3-flu-5-triflometyl-pyridin-2-yl)-3-metyl-tetrahydro-pyran-3-ol, dưới dạng muối trifloroaxetat.

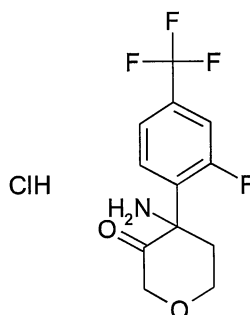
LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 2,90$ phút

MS (APCI): $m/z = 295$ (M+H)⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,00 (s, 3 H) 1,87 - 1,93 (m, 1 H) 3,14 (ddd, J=14,49, 9,72, 4,65 Hz, 1 H) 3,39 - 3,43 (m, 1 H) 3,66 - 3,69 (m, 1 H) 3,81 - 3,88 (m, 1 H) 4,04 (dt, J=11,86, 4,34 Hz, 1 H) 5,48 (br s, 1 H) 8,43 - 8,48 (m, 1 H) 8,72 (br s, 3 H) 8,94 (s, 1 H)

NOE : 8,72 (NH₃⁺): 1,00; 1,90; 3,68; 3,84 1,0 (Me): 8,72; 1,89; 3,66

Hợp chất trung gian 44:



Tert-butyl este của axit [4-(2-Flo-4-triflometyl-phenyl)-3-oxo-tetrahydro-pyran-4-yl]-carbamic (thu được từ Bước 3 trong quy trình điều chế hợp chất trung gian 38; 90

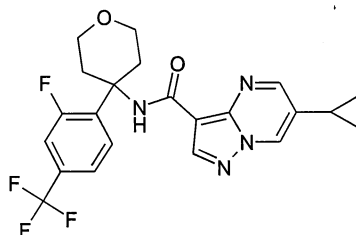
mg, 0,23 mmol) được hoà tan trong 1 ml 1,4-dioxan. 1,67 ml dung dịch HCl 1,4M trong 1,4-dioxan được bổ sung, khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và tiếp theo, cô trong chân không. Chất thô thu được được làm sạch hai lần bằng etyl ete để tạo ra 70 mg hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 3,70$ phút

MS (ESI pos): $m/z = 278$ (M+H)⁺

Các hợp chất ví dụ

Ví dụ 1:

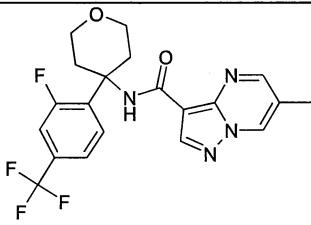
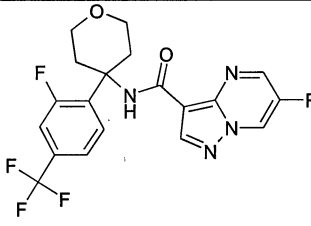
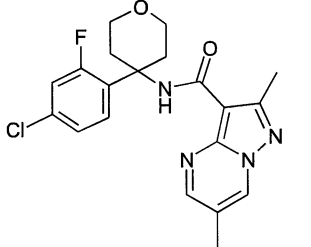
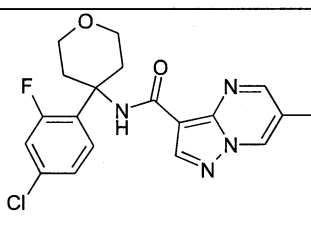
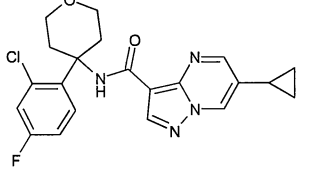
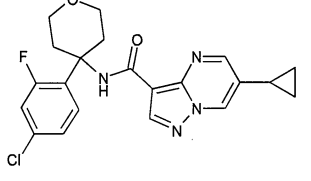


Bổ sung HATU (82,47 mg, 1,3 mmol) và DIPEA (0,11 mL 0,67 mmol) vào huyền phù chứa hợp chất trung gian 5 (40,68 mg, 0,20 mmol) trong 1,0 ml DMF khô, và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch chứa hợp chất trung gian 13 (50 mg, 0,17 mmol) trong 1,0 ml DMF khô được bổ sung, và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng oxit nhôm bazơ và cô trong chân không. Chất thô thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh (chất rửa giải: nước/axetonitril; gradien từ 10% đến 100% axetonitril) để tạo ra 62 mg hợp chất mong muốn.

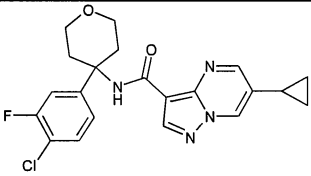
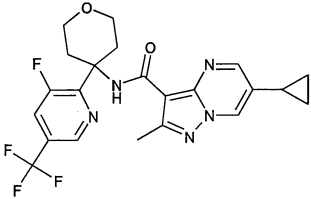
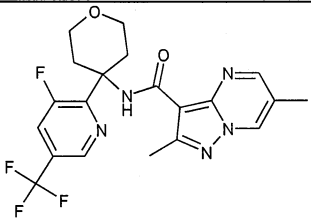
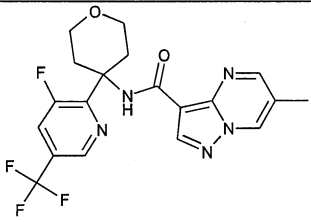
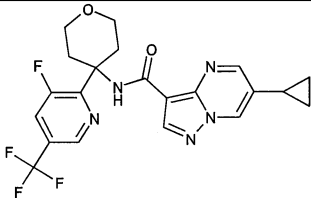
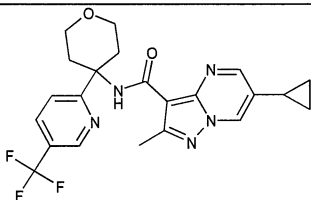
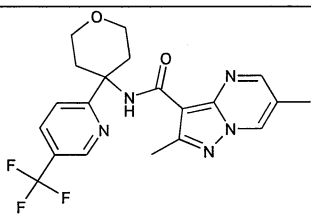
LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 4,78$ phút

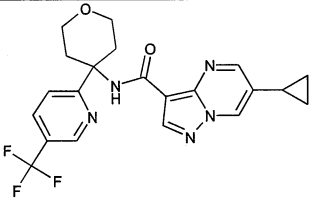
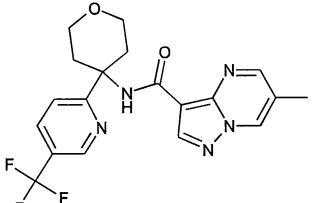
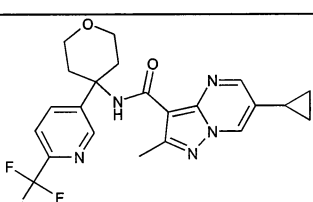
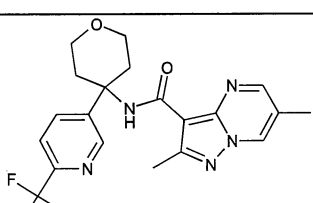
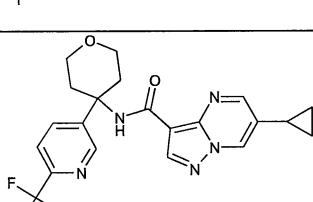
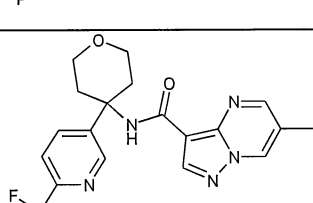
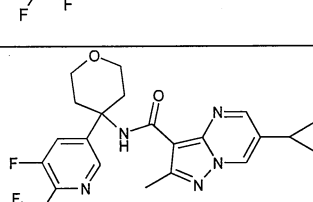
MS (ESI pos): $m/z = 463$ (M+H)⁺

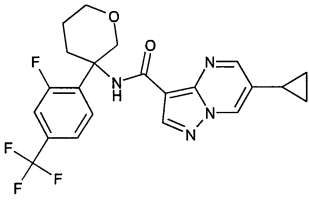
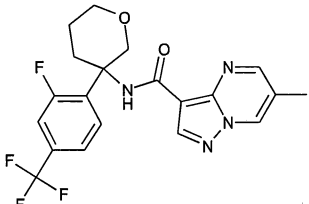
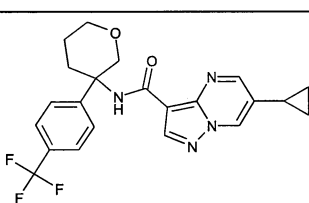
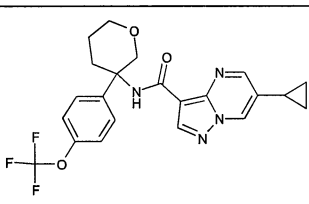
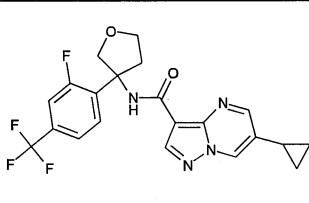
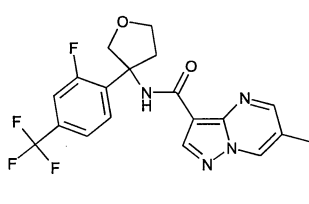
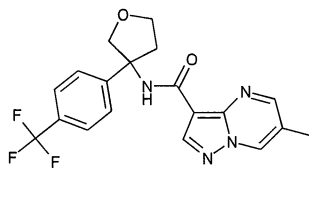
Các hợp chất ví dụ sau được điều chế theo cách tương tự hợp chất ví dụ 1 và tinh chế bằng cách áp dụng kỹ thuật tinh chế thích hợp nhất, bắt đầu từ axit tương ứng và hợp chất trung gian amin tương ứng:

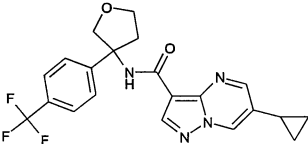
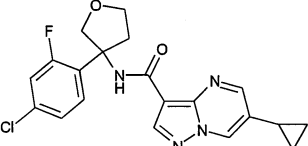
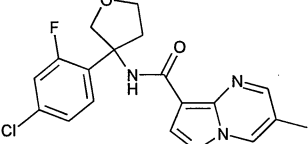
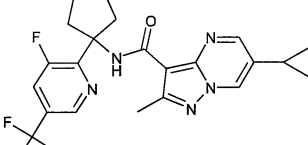
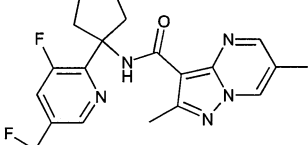
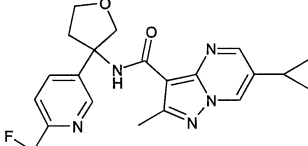
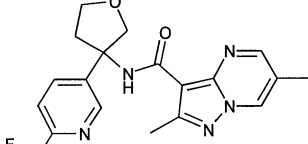
Axit ban đầu	Amin ban đầu	Ví dụ	Cấu tạo	MS m/z [M+H] ⁺	R _t (phút)	Phương pháp
2	13	2		423	4,53	Phương pháp 1
6	13	3		427	3,50	Phương pháp 10
8	14	4		403	0,90	Phương pháp 6
2	14	5		389	4,28	Phương pháp 1
5	25	6		415	4,67	Phương pháp 1
5	14	7		415	4,78	Phương pháp 1

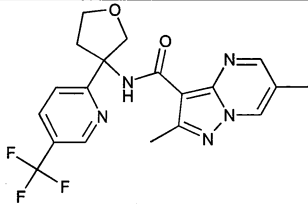
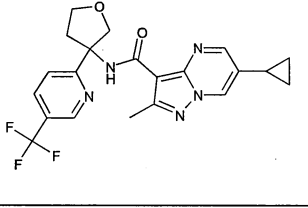
5	15	8		431	4,98	Phương pháp 1
2	15	9		405	4,40	Phương pháp 1
5	16	10		411	0,80	Phương pháp 7
12	17	11		428	3,21	Phương pháp 10
2	17	12		388	2,86	Phương pháp 10
5	18	13		441	0,87	Phương pháp 8
5	19	14		447	3,54	Phương pháp 10
2	19	15		421	3,26	Phương pháp 10

5	20	16		415	4,70	Phương pháp 1
12	21	17		464	4,93	Phương pháp 1
8	21	18		438	3,38	Phương pháp 10
2	21	19		424	3,27	Phương pháp 10
5	21	20		450	3,59	Phương pháp 10
12	22	21		446	4,52	Phương pháp 1
8	22	22		420	3,23	Phương pháp 10

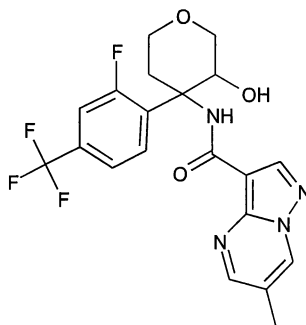
5	22	23		432	3,45	Phương pháp 10
2	22	24		406	3,12	Phương pháp 10
12	23	25		446	4,75	Phương pháp 1
8	23	26		420	3,13	Phương pháp 10
5	23	27		432	3,32	Phương pháp 10
2	23	28		406	3,01	Phương pháp 10
12	24	29		464	3,70	Phương pháp 10

5	26	30 Hỗn hợp triệt quang		449	3,87	Phương pháp 10
2	26	31 Hỗn hợp triệt quang		423	3,60	Phương pháp 10
5	27	32 Hỗn hợp triệt quang		[M+Na] + 453	4,78	Phương pháp 3
5	28	33 Hỗn hợp triệt quang		447	4,83	Phương pháp 3
5	29	34 Hỗn hợp triệt quang		435	4,92	Phương pháp 1
2	29	35 Hỗn hợp triệt quang		409	3,44	Phương pháp 10
2	30	36 Hỗn hợp triệt quang		391	3,36	Phương pháp 10

5	30	37 Hỗn hợp triệt quang		417	4,77	Phương pháp 1
5	31	38 Hỗn hợp triệt quang		401	4,71	Phương pháp 1
2	31	39 Hỗn hợp triệt quang		[M+Na] + 397	2,81	Phương pháp 4
12	32	40 Hỗn hợp triệt quang		450	3,63	Phương pháp 10
8	32	41 Hỗn hợp triệt quang		424	3,32	Phương pháp 10
12	33	42 Hỗn hợp triệt quang		432	3,47	Phương pháp 10
8	33	43 Hỗn hợp triệt quang		406	3,14	Phương pháp 10

8	34	44 Hỗn hợp triệt quang		406	3,25	Phương pháp 10
12	34	45 Hỗn hợp triệt quang		432	3,53	Phương pháp 10

Ví dụ 46:



Hợp chất ví dụ 46 được tổng hợp theo cách tương tự với Hợp chất ví dụ 1, bắt đầu từ hợp chất trung gian axit 2 (34,6 mg, 0,2 mmol) và hợp chất trung gian rượu amino 35 (65 mg, 0,19 mmol) để tạo ra, sau khi tinh chế bằng sắc ký nhanh (chất rửa giải: nước/axetonitril; gradien từ 10% đến 100% axetonitril), 27 mg hợp chất nêu ở đề mục này, dưới dạng hỗn hợp triệt quang TRANS.

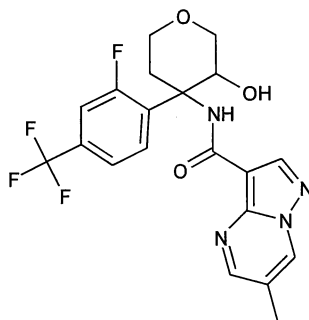
LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 3,70$ phút

MS (ESI pos): $m/z = 439$ ($M+H$)⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,40 (d, $J=1,00$ Hz, 3 H) 2,59 - 2,73 (m, 2 H) 3,62 - 3,71 (m, 1 H) 3,79 - 3,85 (m, 2 H) 3,82 (br d, $J=11,62$ Hz, 2 H) 4,02 (br d, 1 H) 4,10 (m, 1 H) 5,33 (br s, 1 H) 7,46 - 7,50 (m, 1 H) 7,55 (d, $J=7,99$ Hz, 1 H) 7,73 (t, $J=8,19$ Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,81 (d, $J=2,08$ Hz, 1 H) 9,19 (dd, $J=1,96, 1,10$ Hz, 1 H)

NOE: 8,42 (NH): 4,10; 4,03; 3,65; 3,825,33 (OH): 4,10; 3,70

Ví dụ 47:



Rửa giải tiếp từ cột trong quy trình điều chế Ví dụ 46 tạo ra 5 mg hợp chất nêu ở đề mục này, dưới dạng hỗn hợp triệt quang CIS.

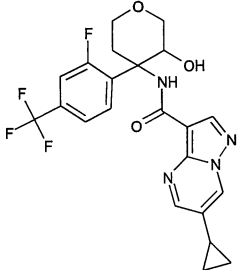
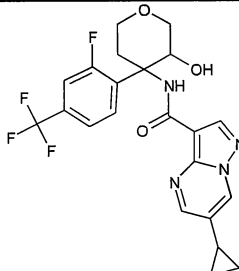
LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 3,97$ phút

MS (ESI pos): $m/z = 439$ ($M+H$)⁺

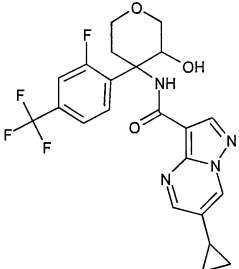
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,35 - 2,48 (m, 4 H) 3,12 (br d, $J=14,18$ Hz, 1 H) 3,47 (br t, $J=11,86$ Hz, 1 H) 3,58 (t, $J=10,76$ Hz, 1 H) 3,72 (br dd, $J=11,62, 2,57$ Hz, 1 H) 3,74 - 3,84 (m, 1 H) 4,10 (dd, $J=10,03, 5,14$ Hz, 1 H) 5,66 (s, 1 H) 7,47 - 7,59 (m, 2 H) 7,61 - 7,67 (m, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 8,62 (s, 1 H) 8,76 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 9,21 (dd, $J=2,08, 1,10$ Hz, 1 H)

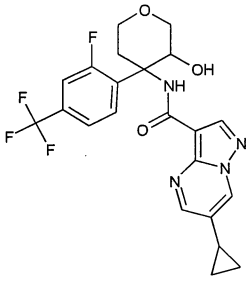
NOE: 8,62 (NH):4,10; 5,66; 2,49; 3,78; 3,125,66(OH): 8,62; 4,10; 3,78; 3,12

Các hợp chất ví dụ sau được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 46 và Ví dụ 47 bắt đầu từ axit tương ứng và hợp chất trung gian rượu amino:

Axit ban đầu	Rượu amino ban đầu	Ví dụ	Cấu tạo	MS m/z [M+H] ⁺	R _t (phút)	Phương pháp
5	35	48 Hỗn hợp triệt quang TRANS		465	4,12	Phương pháp 1
5	35	49 Hỗn hợp triệt quang CIS		465	4,33	Phương pháp 1

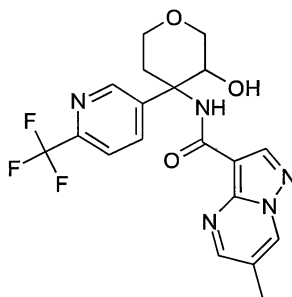
Hoá lập thể tương đối chỉ định bằng NMR:

Ví dụ	tương đối hoá lập thể	¹ H-NMR	NOE
48 	TRANS Hỗn hợp triệt quang	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,94 - 1,11 (m, 4 H) 2,11 (tt, J=8,47, 5,10 Hz, 1 H) 2,56 - 2,76 (m, 2 H) 3,66 (td, J=11,68, 2,08 Hz, 1	8,40 (NH):4,095,3 3(OH): 4,09

			H) 3,81 (br d, J=11,25 Hz, 2 H) 4,03 (d, J=11,74 Hz, 1 H) 4,09 (m, 1 H) 5,33 (br s, 1 H) 7,46 - 7,50 (m, 1 H) 7,54 (d, J=8,03 Hz, 1 H) 7,73 (t, J=7,98 Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,77 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 9,13 (d, J=2,20 Hz, 1 H)	
49		Hỗn hợp triệt quang CIS	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,86 - 1,07 (m, 4 H) 2,06 - 2,16 (m, 1 H) 2,42 - 2,48 (m, 1 H) 3,12 (br d, J=14,18 Hz, 1 H) 3,26 - 3,29 (m, 1 H) 3,47 (br t, J=11,98 Hz, 1 H) 3,58 (t, J=10,76 Hz, 1 H) 3,65 - 3,75 (m, 1 H) 3,78 (dd, J=11,49, 5,14 Hz, 1 H) 4,09 (dd, J=10,27, 5,14 Hz, 1 H) 5,66 (br s, 1 H) 7,48 - 7,60 (m, 2 H) 7,60 - 7,65 (m,	8,58 (NH):5,66; 3,58; 3,47; 3,125,66(OH): 8,58; 3,77 4,09 (CH): 2,46

			1 H) 8,48 (s, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,71 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 9,14 (d, J=1,71 Hz, 1 H)	
--	--	--	--	--

Ví dụ 50:



Hợp chất ví dụ 50 được tổng hợp theo cách tương tự với Hợp chất ví dụ 1, bắt đầu từ hợp chất trung gian axit 2 (100 mg, 0,56 mmol) và hợp chất trung gian rượu amino 36 (171,4 mg, 0,62 mmol) để tạo ra, sau khi tinh chế bằng sắc ký nhanh (chất rửa giải: nước/axetonitril; gradien từ 0% đến 60% axetonitril), 209 mg hợp chất nêu ở đề mục này, dưới dạng hỗn hợp triệt quang TRANS.

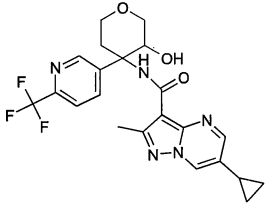
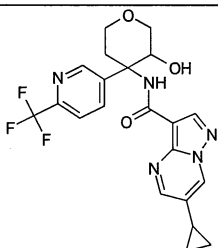
LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 3,04$ phút

MS (ESI pos): $m/z = 422$ ($M+H$)⁺

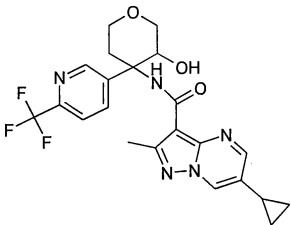
¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,41 (s, 3 H) 2,45 - 2,48 (m, 1 H) 2,64 - 2,74 (m, 1 H) 3,63 - 3,75 (m, 1 H) 3,76 - 3,87 (m, 2 H) 3,94 (br d, J=4,89 Hz, 1 H) 4,08 (d, J=11,74 Hz, 1 H) 5,30 (d, J=5,67 Hz, 1 H) 7,83 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 8,10 (dd, J=8,31, 1,66 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 8,82 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,85 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 9,20 (dd, J=1,96, 0,98 Hz, 1 H)

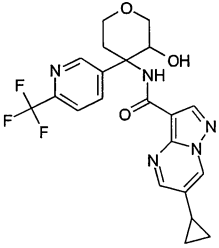
NOE: 8,44 (NH):4,08; 3,94; 3,68; 2,485,32(OH): 8,58; 3,78, 2,683,94 (CH): 8,44; 2,48

Các hợp chất ví dụ sau được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 50 bắt đầu từ axit tương ứng và hợp chất trung gian rượu amino:

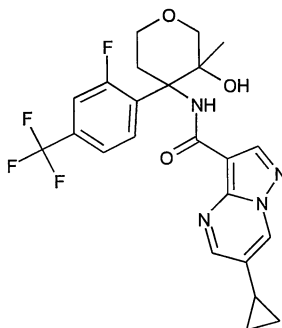
Axit ban đầu	Rượu amino ban đầu	Ví dụ	Cấu tạo	MS m/z [M+H] ⁺	R _t (phút)	Phương pháp
12	36	51 Hỗn hợp triệt quang TRANS		462	3,87	Phương pháp 1
5	36	52 Hỗn hợp triệt quang TRANS		448	3,58	Phương pháp 1

Hoá lập thể tương đối chỉ định bằng NMR:

Ví dụ	tương đối hoá lập thể	¹ H-NMR
51 	TRANS Hỗn hợp triệt quang	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,86 - 1,07 (m, 4 H) 2,03 - 2,17 (m, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 2,49-2,5 (m, 1H) 2,68 (td, J=12,57, 4,40 Hz, 1 H) 3,64 - 3,72 (m, 1 H) 3,77 - 3,88 (m, 3 H) 4,10 (d, J=12,13 Hz, 1 H) 5,28 (d, J=5,67 Hz, 1 H) 7,83 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 8,08 (d, J=7,73 Hz, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 8,71 (d, J=1,96

			Hz, 1 H) 8,83 (s, 1 H) 9,03 (d, J=1,96 Hz, 1 H)
52		TRANS Hỗn hợp triệt quang	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,91 - 1,09 (m, 4 H) 2,08 - 2,15 (m, 1 H) 2,46 (s, 1 H) 2,59 - 2,78 (m, 1 H) 3,64 - 3,75 (m, 1 H) 3,76 - 3,86 (m, 2 H) 3,92 (br d, J=4,21 Hz, 1 H) 4,08 (d, J=11,93 Hz, 1 H) 5,29 (d, J=5,77 Hz, 1 H) 7,83 (d, J=8,31 Hz, 1 H) 8,10 (dd, J=8,12, 2,15 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,77 (d, J=2,15 Hz, 1 H) 8,84 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 9,14 (d, J=2,15 Hz, 1 H)

Ví dụ 53:



Ví dụ 53 được tổng hợp theo cách tương tự với Ví dụ 1, bắt đầu từ hợp chất trung gian axit 5 (98 mg, 0,48 mmol) và hợp chất trung gian rượu amino 38 (198 mg, 0,48 mmol) để tạo ra, sau khi tinh chế bằng sắc ký nhanh (chất rửa giải: nước/axetonitril; gradien từ 10% đến 80% axetonitril), 7 mg hợp chất nêu ở đề mục này, dưới dạng hỗn hợp triệt quang CIS.

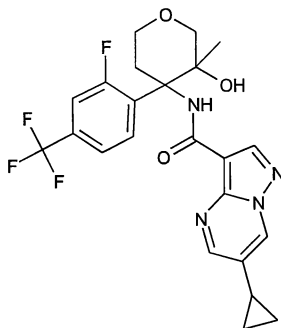
LC-MS (Phương pháp 1): R_t = 4,45 phút

MS (ESI pos): m/z = 479 (M+H)⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,94 - 1,07 (m, 4 H) 1,12 (s, 3 H) 2,12 (tt, J=8,38, 5,20 Hz, 1 H) 2,72 (br t, J=11,98 Hz, 1 H) 2,98 (br d, J=13,69 Hz, 1 H) 3,47 (d, J=11,25 Hz, 1 H) 3,56 (br t, J=11,74 Hz, 1 H) 3,72 - 3,76 (m, 1 H) 3,76 - 3,87 (m, 1 H) 5,38 (s, 1

H) 7,46 - 7,56 (m, 2 H) 7,70 (t, J=8,07 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,72 (d, J=2,20 Hz, 1 H)
 8,88 - 8,95 (m, 1 H) 9,12 (d, J=2,20 Hz, 1 H)
 NOE: 8,92 (NH):5,38; 3,80 5,38(OH):8,92; 3,80

Ví dụ 54:



Rửa giải tiếp từ cột trong quy trình điều chế Ví dụ 53 tạo ra 29 mg hợp chất nêu ở đề mục này, dưới dạng hỗn hợp triệt quang (tỷ lệ chất đồng phân không đối quang TRANS/CIS 92/8 xác định được bằng NMR).

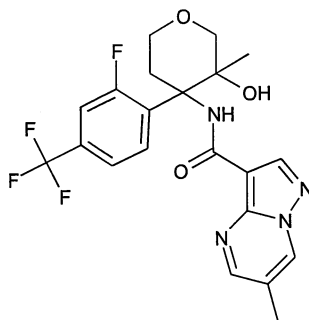
LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 4,45$ phút

MS (ESI pos): $m/z = 479$ ($M+H$)⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,95 - 1,07 (m, 4 H) 1,10 (d, 3 H) 2,12 (tt, J=8,44, 5,14 Hz, 1 H) 2,51 - 2,56 (m, 1 H) 3,03 (td, J=12,65, 4,28 Hz, 1 H) 3,53 - 3,65 (m, 2 H) 3,74 - 3,76 (m, 1 H) 3,88 (d, J=12,23 Hz, 1 H) 5,10 (s, 1 H) 7,44 - 7,48 (dd, 1 H) 7,53 (d, J=8,27 Hz, 1 H) 7,66 (t, J=8,05 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 8,79 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 9,16 (d, J=2,20 Hz, 1 H)

NOE: 8,48 (NH):1,09; 3,88; 2,53 5,10(OH): 3,04, 3,57 1,09 (Me): 8,48; 3,57; 2,53; 3,88

Ví dụ 55:



Ví dụ 55 được tổng hợp theo cách tương tự với Ví dụ 1, bắt đầu từ hợp chất trung gian axit 2 (304 mg, 1,68 mmol) và hợp chất trung gian rượu amino 38 (700 mg, 1,68 mmol) để tạo ra, sau khi tinh chế bằng sắc ký nhanh (chất rửa giải: nước/axetonitril; gradien từ 10% đến 100% axetonitril), 300 mg hợp chất nêu ở đề mục này, dưới dạng hỗn hợp triệt quang (tỷ lệ chất đồng phân không đối quang TRANS/CIS 96/4 xác định được bằng NMR).

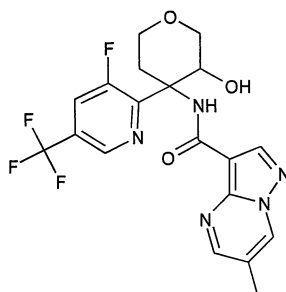
LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 4,02$ phút

MS (ESI pos): $m/z = 453$ ($M+H$)⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,10 (d, $J=1,00$ Hz, 3 H) 2,41 (d, $J=0,86$ Hz, 3 H) 2,52 - 2,58 (m, 1 H) 3,03 (br d, $J=4,16$ Hz, 1 H) 3,46 - 3,66 (m, 2 H) 3,72 - 3,82 (m, 1 H) 3,88 (d, $J=12,23$ Hz, 1 H) 5,10 (s, 1 H) 7,46 (br d, $J=12,72$ Hz, 1 H) 7,50 - 7,57 (m, 1 H) 7,67 (t, $J=8,23$ Hz, 1 H) 8,35 - 8,39 (m, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 8,83 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 9,18 - 9,24 (m, 1 H)

NOE: 8,50 (NH):1,10; 3,89; 3,64 5,10(OH): 3,03, 3,58 1,10 (Me): 8,50; 3,56; 3,89

Ví dụ 56:



Ví dụ 56 được tổng hợp theo cách tương tự với Ví dụ 1, bắt đầu từ hợp chất trung gian axit 2 (36 mg, 0,21 mmol) và hợp chất trung gian rượu amino 39 (55 mg, 0,2 mmol)

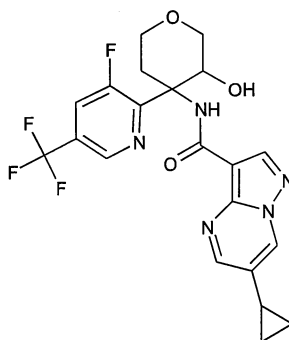
để tạo ra, sau khi tinh chế bằng sắc ký nhanh (chất rửa giải: nước/axetonitril; gradien từ 10% đến 65% axetonitril), 52 mg hợp chất nêu ở đề mục này, dưới dạng hỗn hợp triệt quang TRANS.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 3,57$ phút

MS (ESI pos): $m/z = 440$ (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,40 (s, 3 H) 2,42 - 2,48 (m, 1 H) 2,89 (td, $J=13,35, 4,40$ Hz, 1 H) 3,65 (br t, $J=11,30$ Hz, 1 H) 3,79 - 3,89 (m, 2 H) 4,01 (d, $J=12,42$ Hz, 1 H) 4,09 (s, 1 H) 5,35 (br s, 1 H) 8,11 (d, $J=11,84$ Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 8,81 (d, $J=1,76$ Hz, 2 H) 9,20 (s, 1 H)

Ví dụ 57:



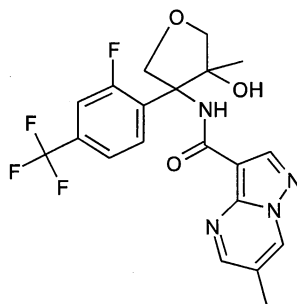
Ví dụ 57 được tổng hợp theo cách tương tự với Ví dụ 1, bắt đầu từ hợp chất trung gian axit 5 (42 mg, 0,21 mmol) và hợp chất trung gian rượu amino 39 (55 mg, 0,2 mmol) để tạo ra, sau khi tinh chế bằng sắc ký nhanh (chất rửa giải: nước/axetonitril; gradien từ 10% đến 70% axetonitril), 48 mg hợp chất nêu ở đề mục này, dưới dạng hỗn hợp triệt quang TRANS.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 4,00$ phút

MS (ESI pos): $m/z = 466$ (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,87 - 1,11 (m, 4 H) 2,07 - 2,15 (m, 1 H) 2,47 (m, 1 H) 2,89 (td, $J=13,11, 4,11$ Hz, 1 H) 3,64 (br t, $J=11,54$ Hz, 1 H) 3,78 - 3,89 (m, 2 H) 4,01 (d, $J=12,52$ Hz, 1 H) 4,09 (br s, 1 H) 5,35 (br s, 1 H) 8,11 (d, $J=11,93$ Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 8,77 (s, 1 H) 8,81 (s, 1 H) 9,14 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H)

Ví dụ 58:



Ví dụ 58 được tổng hợp theo cách tương tự với Ví dụ 1, bắt đầu từ hợp chất trung gian axit 2 (187 mg, 1,06 mmol) và hợp chất trung gian rượu amino 41 (378 mg, 0,96 mmol) để tạo ra, sau khi tinh chế bằng sắc ký nhanh (chất rửa giải: diclometan/MeOH; gradien từ 0% đến 60% MeOH), 22 mg hợp chất nêu ở đề mục này, dưới dạng hỗn hợp triệt quang (tỷ lệ chất đồng phân không đối quang TRANS/CIS 91/9)

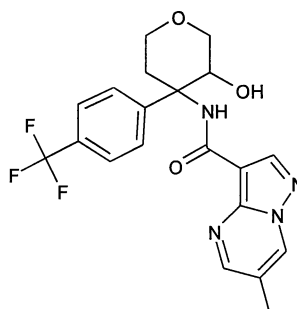
LC-MS (Phương pháp 10): $R_t = 3,16$ phút

MS (ESI pos): $m/z = 439$ ($M+H$)⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,56 (s, 3 H) 2,40 (d, $J=0,73$ Hz, 4 H) 3,78 (d, $J=9,05$ Hz, 1 H) 3,90 (d, $J=9,05$ Hz, 1 H) 4,39 (d, $J=8,80$ Hz, 1 H) 4,90 (d, $J=8,80$ Hz, 1 H) 5,31 (s, 1 H) 7,48 - 7,56 (m, 2 H) 7,71 (t, $J=8,07$ Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,67 (s, 1 H) 8,82 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 9,09 - 9,26 (m, 1 H) 9,21 (dd, $J=2,08, 1,10$ Hz, 1 H)

NOE: 8,67 (NH):1,56; 3,90; 4,38 5,31(OH): 3,78, 4,90 1,56 (Me): 8,67

Ví dụ 59:



Hợp chất ví dụ 59 được tổng hợp theo cách tương tự với Hợp chất ví dụ 1, bắt đầu từ hợp chất trung gian axit 2 (35,6 mg, 0,20 mmol) và hợp chất trung gian rượu amino 42 (50 mg, 0,19 mmol) để tạo ra, sau khi tinh chế bằng sắc ký nhanh (chất rửa giải:

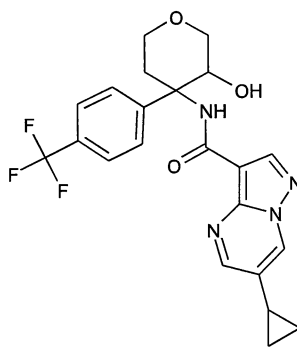
nước/axetonitril; gradien từ 10% đến 65% axetonitril), 42 mg hợp chất nêu ở đề mục này, dưới dạng hỗn hợp triệt quang TRANS.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 3,77$ phút

MS (ESI pos): $m/z = 421$ (M+H)⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,40 (d, $J=0,98$ Hz, 3 H) 2,51 - 2,54 (m, 1 H) 2,62 - 2,70 (m, 1 H) 3,67 (td, $J=11,68, 1,83$ Hz, 1 H) 3,75 - 3,82 (m, 2 H) 3,82 - 3,89 (m, 1 H) 4,06 (d, $J=11,49$ Hz, 1 H) 5,14 (br d, $J=4,16$ Hz, 1 H) 7,62 - 7,70 (m, 4 H) 8,35 (s, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,80 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 9,19 (dd, $J=2,08, 1,10$ Hz, 1 H)

Ví dụ 60:



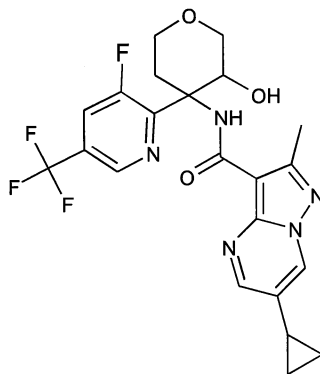
Hợp chất ví dụ 60 được tổng hợp theo cách tương tự với Hợp chất ví dụ 1, bắt đầu từ hợp chất trung gian axit 5 (40,8 mg, 0,2 mmol) và hợp chất trung gian rượu amino 42 (50 mg, 0,19mmol) để tạo ra, sau khi tinh chế bằng sắc ký nhanh (chất rửa giải: nước/axetonitril; gradien từ 10% đến 70% axetonitril), 39 mg hợp chất nêu ở đề mục này, dưới dạng hỗn hợp triệt quang TRANS.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 4,07$ phút

MS (ESI pos): $m/z = 424$ (M+H)⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,86 - 1,06 (m, 4 H) 2,07 - 2,14 (m, 1 H) 2,51 - 2,53 (m, 1 H) 2,62 - 2,70 (m, 1 H) 3,66 (td, $J=11,74, 1,71$ Hz, 1 H) 3,75 - 3,87 (m, 3 H) 4,07 (d, $J=11,25$ Hz, 1 H) 5,14 (d, $J=5,62$ Hz, 1 H) 7,62 - 7,70 (m, 4 H) 8,35 (s, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,76 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H) 9,13 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H)

Ví dụ 61:



Hợp chất ví dụ 61 được tổng hợp theo cách tương tự với Hợp chất ví dụ 1, bắt đầu từ hợp chất trung gian axit 12 (82 mg, 0,29 mmol) và hợp chất trung gian rượu amino 39 (66,7 mg, 0,31mmol) để tạo ra, sau khi tinh chế bằng sắc ký nhanh (chất rửa giải: nước/axetonitril; gradien từ 10% đến 70% axetonitril), 110 mg hợp chất nêu ở đề mục này, dưới dạng hỗn hợp triệt quang TRANS.

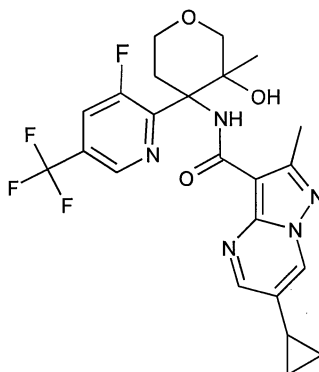
LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 4,22$ phút

MS (ESI pos): $m/z = 480$ (M+H)⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,90 - 1,06 (m, 4 H) 2,09 (tt, J=8,44, 5,14 Hz, 1 H) 2,45 (s, 3 H) 2,47 (m, 1 H) 2,88 (td, J=13,27, 4,28 Hz, 1 H) 3,59 - 3,67 (m, 1 H) 3,77 - 3,88 (m, 2 H) 4,01 - 4,05 (m, 1 H) 4,08 (br d, J=5,14 Hz, 1 H) 5,32 (d, J=5,62 Hz, 1 H) 8,11 (dd, J=11,86, 1,59 Hz, 1 H) 8,69 (s, 1 H) 8,71 (d, J=2,36 Hz, 1 H) 8,81 (s, 1 H) 9,03 (d, J=2,20 Hz, 1 H)

NOE: 8,69 (NH):4,08; 2,47 3,64 5,32(OH):3,82, 2,88 4,08 (CH): 8,69; 2,47

Ví dụ 62:



Hợp chất ví dụ 62 được tổng hợp theo cách tương tự với Hợp chất ví dụ 1, bắt đầu từ hợp chất trung gian axit 12 (103 mg, 0,6 mmol) và hợp chất trung gian rượu amino 43 (250 mg, 0,6mmol) để tạo ra, sau khi tinh chế bằng sắc ký nhanh (chất rửa giải: nước/axetonitril; gradien từ 10% đến 70% axetonitril), 115 mg hợp chất nêu ở đề mục này, dưới dạng hỗn hợp triệt quang TRANS.

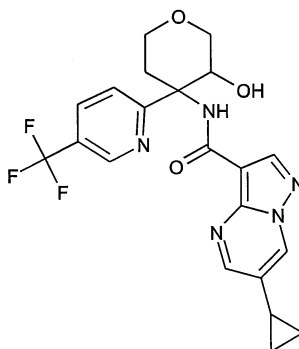
LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 4,40\text{min}$

MS (ESI pos): $m/z = 494 (M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,92 - 1,06 (m, 4 H) 1,21 (d, $J=3,18$ Hz, 3 H) 2,10 (tt, $J=8,47, 5,23$ Hz, 1 H) 2,30 - 2,36 (m, 1 H) 2,47 - 2,49 (m, 3 H) 3,22 - 3,29 (m, 1 H) 3,49 - 3,54 (m, 1 H) 3,62 (br t, $J=10,88$ Hz, 1 H) 3,76 - 3,88 (m, 2 H) 4,96 (s, 1 H) 8,08 (dd, $J=11,98, 1,47$ Hz, 1 H) 8,72 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,78 (s, 1 H) 8,84 (s, 1 H) 9,05 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H)

NOE: 8,78 (NH):1,21; 2,34; 3,62 4,96(OH):3,51, 3,35 1,21 (Me): 8,78; 2,34

Ví dụ 63:



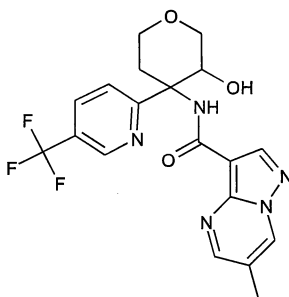
Hợp chất ví dụ 63 được tổng hợp theo cách tương tự với Hợp chất ví dụ 1, bắt đầu từ hợp chất trung gian axit 5 (45 mg, 0,22 mmol) và hợp chất trung gian rượu amino 40 (55mg, 0,21mmol) để tạo ra, sau khi tinh chế bằng sắc ký nhanh (chất rửa giải: nước/axetonitril; gradien từ 10% đến 70% axetonitril), 55 mg hợp chất nêu ở đề mục này, dưới dạng hỗn hợp triệt quang TRANS.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 3,82$ phút

MS (ESI pos): $m/z = 448 (M+H)^+$

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,91 - 1,08 (m, 4 H) 2,06 - 2,17 (m, 1 H) 2,41 - 2,48 (m, 1 H) 2,76 - 2,84 (m, 1 H) 3,65 - 3,76 (m, 2 H) 3,92 (dt, J=11,23, 3,58 Hz, 1 H) 3,95 - 4,00 (m, 1 H) 4,04 (br s, 1 H) 5,24 (d, J=4,03 Hz, 1 H) 7,75 (d, J=8,44 Hz, 1 H) 8,11 (dd, J=8,50, 2,02 Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,76 (d, J=2,08 Hz, 1 H) 8,88 (dd, J=1,53, 0,79 Hz, 1 H) 9,13 (d, J=2,20 Hz, 1 H)
NOE 8,43 (NH):4,04; 2,44; 3,98 5,24(OH):3,66, 2,80 4,04 (CH): 8,43; 2,44

Ví dụ 64:



Hợp chất ví dụ 64 được tổng hợp theo cách tương tự với Hợp chất ví dụ 1, bắt đầu từ hợp chất trung gian axit 2 (39mg, 0,22 mmol) và hợp chất trung gian rượu amino 40 (55mg, 0,21mmol) để tạo ra, sau khi tinh chế bằng sắc ký nhanh (chất rửa giải: nước/axetonitril; gradien từ 10% đến 65% axetonitril), 31 mg hợp chất nêu ở đề mục này, dưới dạng hỗn hợp triệt quang TRANS.

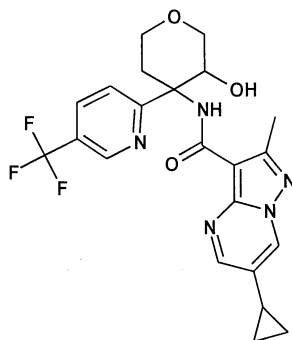
LC-MS (Phương pháp 10): R_t = 2,66 phút

MS (ESI pos): m/z = 422(M+H)⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,40 (s, 3 H) 2,42 (br s, 1 H) 2,76 - 2,85 (m, 1 H) 3,64 - 3,77 (m, 2 H) 3,90 - 3,95 (m, 1 H) 3,97 (br d, J=12,23 Hz, 1 H) 4,05 (br s, 1 H) 5,24 (d, J=5,56 Hz, 1 H) 7,75 (d, J=8,44 Hz, 1 H) 8,11 (dd, J=8,47, 2,11 Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 8,80 (d, J=1,90 Hz, 1 H) 8,88 (s, 1 H) 9,19 (s, 1 H)

NOE:8,45 (NH):4,05; 2,44; 3,98; 3,685,24(OH):3,72; 3,97; 2,80 4,05 (CH): 8,45; 2,44

Ví dụ 65:



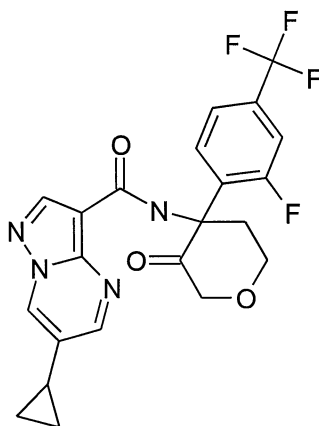
Hợp chất ví dụ 65 được tổng hợp theo cách tương tự với Hợp chất ví dụ 1, bắt đầu từ hợp chất trung gian axit 12 (78mg, 0,36 mmol) và hợp chất trung gian rượu amino 40 (90mg, 0,34mmol) để tạo ra, sau khi tinh chế bằng sắc ký nhanh (chất rửa giải: nước/axetonitril; gradien từ 10% đến 70% axetonitril), 110mg hợp chất nêu ở đề mục này, dưới dạng hỗn hợp triệt quang TRANS.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 4,07$ phút

MS (ESI pos): $m/z = 462(M+H)^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,90 - 1,07 (m, 4 H) 2,09 (tt, $J=8,59, 4,98$ Hz, 1 H) 2,42 - 2,47 (m, 4 H) 2,79 (ddd, $J=13,66, 11,34, 4,34$ Hz, 1 H) 3,64 - 3,76 (m, 2 H) 3,91 (dt, $J=11,28, 3,59$ Hz, 1 H) 3,99 (d, $J=12,35$ Hz, 1 H) 3,98 - 3,99 (m, 1 H) 4,02 (br s, 1 H) 5,21 (d, $J=4,52$ Hz, 1 H) 7,73 (d, $J=8,44$ Hz, 1 H) 8,12 (dd, $J=8,50, 2,14$ Hz, 1 H) 8,69 (d, $J=10,11$ Hz, 2 H) 8,88 (dd, $J=1,47, 0,73$ Hz, 1 H) 9,02 (d, $J=1,83$ Hz, 1 H)

Ví dụ 66:



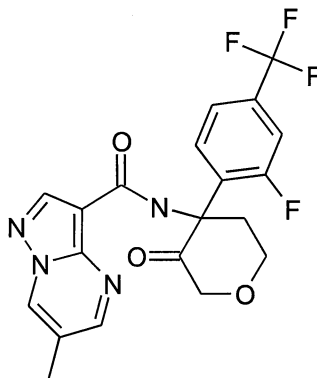
Ví dụ 66 được tổng hợp theo cách tương tự với Ví dụ 1, bắt đầu từ hợp chất trung gian axit 5 (16,8mg, 0,08mmol) và hợp chất trung gian rượu amino 44 (20mg, 0,08mmol)

để tạo ra, sau khi tinh chế bằng sắc ký nhanh (chất rửa giải: nước/axetonitril; gradien từ 0% đến 100% axetonitril), 11mg hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 4,78$ phút

MS (ESI pos): $m/z = 463$ (M+H)⁺

Ví dụ 67:



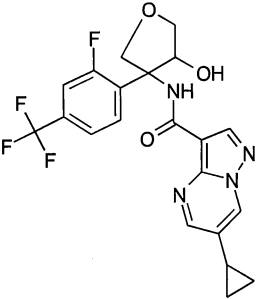
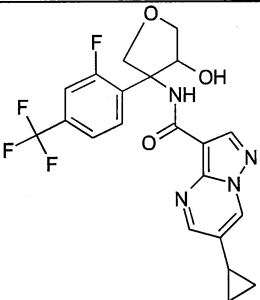
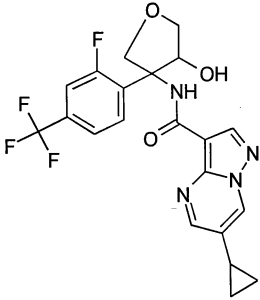
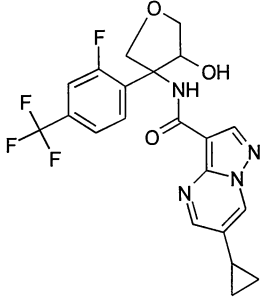
Ví dụ 67 được tổng hợp theo cách tương tự với Ví dụ 1, bắt đầu từ hợp chất trung gian axit 2 (19,7mg, 0,11mmol) và hợp chất trung gian rượu amino 44 (35mg, 0,11mmol) để tạo ra, sau khi tinh chế bằng sắc ký nhanh (chất rửa giải: nước/axetonitril; gradien từ 0% đến 100% axetonitril), 24mg hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 4,40$ phút

MS (ESI pos): $m/z = 437$ (M+H)⁺

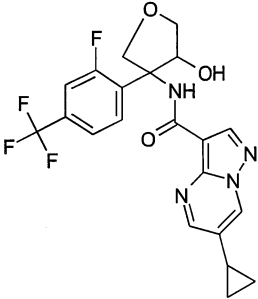
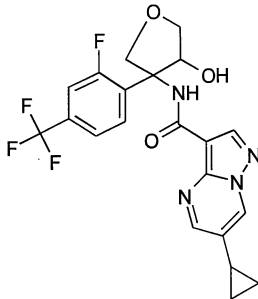
Các ví dụ 68, 69, 70, 71:

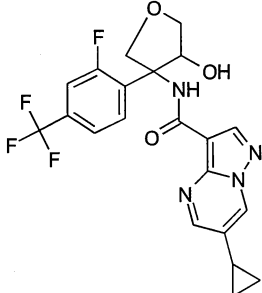
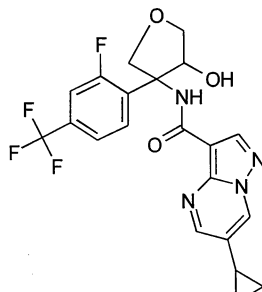
Các Ví dụ 68, 69, 70 và 71 được tổng hợp theo cách tương tự với Ví dụ 1, bắt đầu từ hợp chất trung gian axit 5 (150 mg, 0,74 mmol) và hợp chất trung gian rượu amino 37 (230 mg, 0,71 mmol) để tạo ra, sau khi tinh chế bằng sắc ký nhanh (chất rửa giải: nước/axetonitril; gradien từ 0% đến 80% axetonitril), 143 mg hỗn hợp hợp chất nêu ở đề mục này, thu được dưới dạng các chất đồng phân lập thể đơn bằng cách tách HPLC bất đối.

Ví dụ #	Cấu tạo	MS m/z [M+H] +	Rt (phút) [Phương pháp LC-MS]	Rt (phút) [Phương pháp HPLC bất đối]
68 CIS chất đồng phân lập thể đơn a		451	4,28 Phương pháp 1	9,66 [C3]
69 CIS chất đồng phân lập thể đơn b		451	4,28 Phương pháp 1	11,30 [C3]
70 TRANS chất đồng phân lập thể đơn a		451	4,21 Phương pháp 1	16,32, [C3]
71 TRANS chất đồng phân lập thể đơn b		451	4,23 Phương pháp 1	22,71 [C3]

Hoá lập thể tương đối chỉ định bằng NMR:

Ví dụ	tương đối	¹ H-NMR	NOE
-------	-----------	--------------------	-----

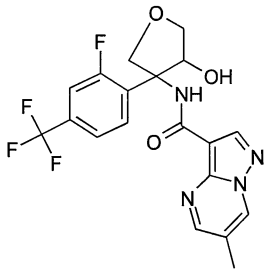
		hoá lập thể		
68		CIS chất đồng phân lập thể đơn a	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,94 - 1,06 (m, 4 H) 2,07 - 2,14 (m, 1 H) 3,58 (dd, J=9,29, 5,14 Hz, 1 H) 4,02 (dd, J=9,29, 5,87 Hz, 1 H) 4,14 (d, J=9,78 Hz, 1 H) 4,40 (br s, 1 H) 4,80 (d, J=10,03 Hz, 1 H) 6,34 (br s, 1 H) 7,54 - 7,63 (m, 2 H) 7,63 - 7,68 (m, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,72 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 9,09 - 9,13 (m, 2 H)	9,11 (NH):6,34; 4,14; 3,586,34(OH):9,11, 4,14 ; 3,58 4,40 (CH): 4,80
69		CIS chất đồng phân lập thể đơn b	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,94 - 1,06 (m, 4 H) 2,07 - 2,14 (m, 1 H) 3,58 (dd, J=9,29, 5,14 Hz, 1 H) 4,02 (dd, J=9,29, 5,87 Hz, 1 H) 4,14 (d, J=9,78 Hz, 1 H) 4,40 (br s, 1 H) 4,80 (d, J=10,03 Hz, 1 H)	9,11 (NH):6,34; 4,14; 3,586,34(OH):9,11, 4,14 ; 3,58 4,40 (CH): 4,80

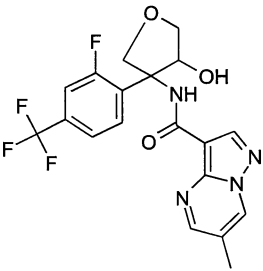
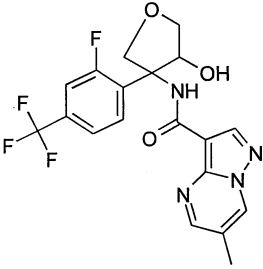
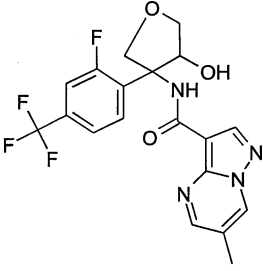
			6,34 (br s, 1 H) 7,54 - 7,63 (m, 2 H) 7,63 - 7,68 (m, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,72 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 9,09 - 9,13 (m, 2 H)	
70		TRANS chất đồng phân lập thể đơn a	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,92 - 1,07 (m, 4 H) 3,71 - 3,80 (m, 1 H) 4,25 (dd, J=9,78, 4,40 Hz, 1 H) 4,35 (d, J=8,80 Hz, 1 H) 4,69 (d, J=8,80 Hz, 1 H) 4,76 (br s, 1 H) 5,64 (br s, 1 H) 7,51 - 7,56 (m, 2 H) 7,73 (t, J=7,82 Hz, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,74 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 9,09 - 9,11 (m, 1 H)	8,28 (NH):4,69; 4,76; 4,255,64(OH):4,35; 3,76 4,76 (CH): 8,28
71		TRANS chất đồng phân lập thể đơn b	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,92 - 1,07 (m, 4 H) 3,71 - 3,80 (m, 1 H) 4,25 (dd, J=9,78, 4,40 Hz, 1 H) 4,35 (d, J=8,80 Hz, 1 H) 4,69 (d,	8,28 (NH):4,69; 4,76; 4,255,64(OH):4,35; 3,764,76 (CH): 8,28

			J=8,80 Hz, 1 H) 4,76 (br s, 1 H) 5,64 (br s, 1 H) 7,51 - 7,56 (m, 2 H) 7,73 (t, J=7,82 Hz, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,74 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 9,09 - 9,11 (m, 1 H)	
--	--	--	---	--

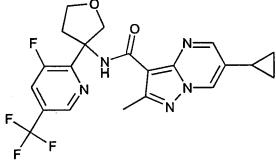
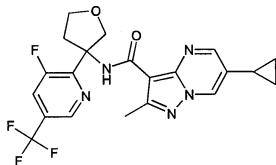
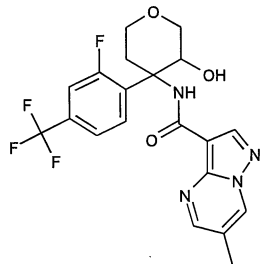
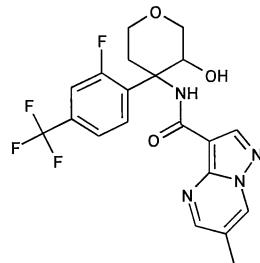
Các ví dụ 72, 73, 74, 75:

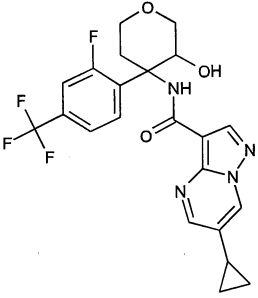
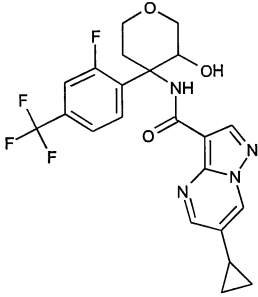
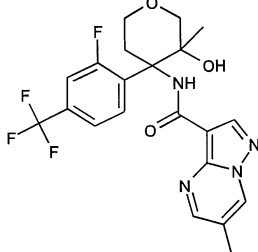
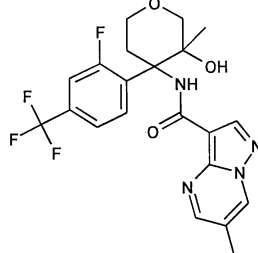
Các Ví dụ 72, 73, 74 và 75 được tổng hợp theo cách tương tự với Ví dụ 1, bắt đầu từ hợp chất trung gian axit 2 (92 mg, 0,52 mmol) và hợp chất trung gian rượu amino 37 (160 mg, 43% hàm lượng, 0,26 mmol) để tạo ra, sau khi tinh chế bằng sắc ký nhanh hai lần liên tiếp (chất rửa giải: nước/axetonitril; gradien từ 0% đến 80% axetonitril; chất rửa giải: DCM/rượu isopropylic; gradien từ 0% đến 30% rượu isopropylic), 110 mg hỗn hợp hợp chất nêu ở đề mục này, thu được dưới dạng các chất đồng phân lập thể đơn bằng cách tách HPLC bất đối.

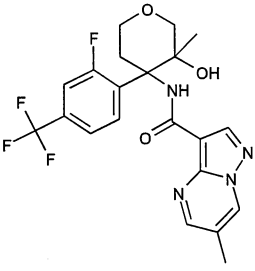
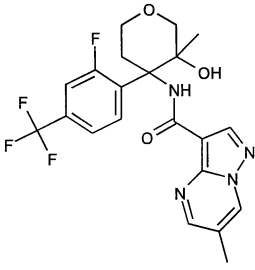
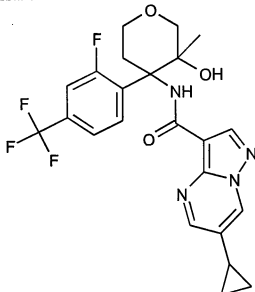
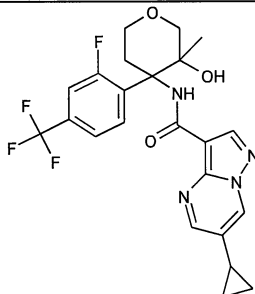
Ví dụ #	Cấu tạo	MS m/z [M+H] ⁺	Rt (phút) [Phương pháp LC-MS]	Rt (phút) [Phương pháp HPLC bất đối]
72 CIS chất đồng phân lập thể đơn a		425	3,84 Phương pháp 1	12,08 [C3]

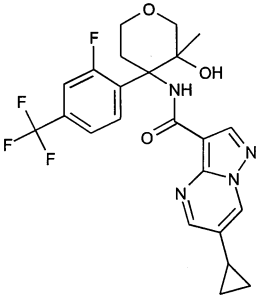
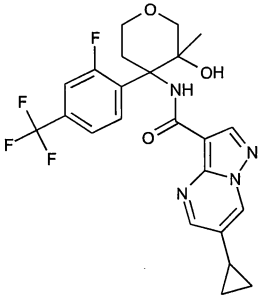
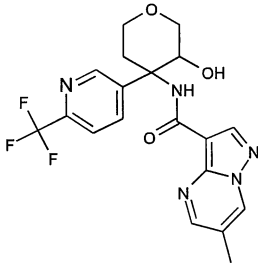
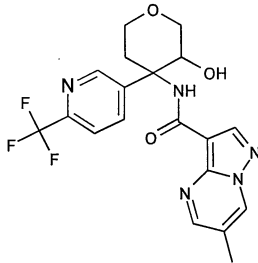
73 CIS chất đồng phân lập thể đơn b		<u>425</u>	<u>3,85</u> Phương pháp 1	<u>13,41</u> [C3]
74 TRANS chất đồng phân lập thể đơn a		<u>425</u>	<u>3,75</u> Phương pháp 1	<u>22,54</u> [C3]
75 TRANS chất đồng phân lập thể đơn b		<u>425</u>	<u>3,78</u> Phương pháp 1	<u>26,59</u> [C3]

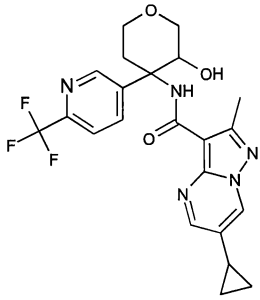
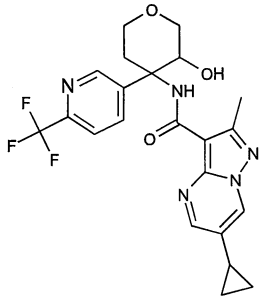
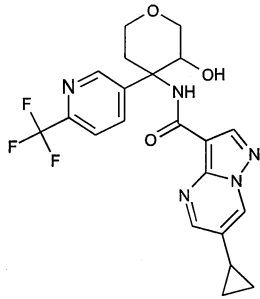
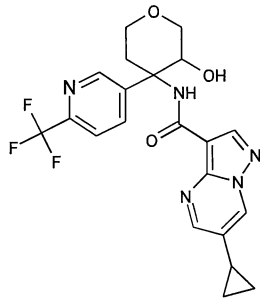
Các ví dụ sau thu được dưới dạng chất đồng phân lập thể đơn bằng cách tách HPLC bất đối hỗn hợp triệt quang tương ứng:

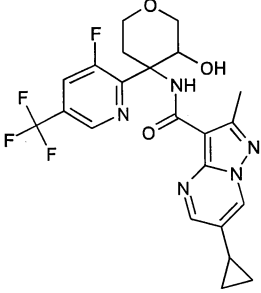
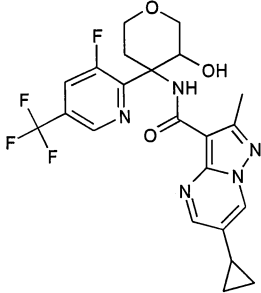
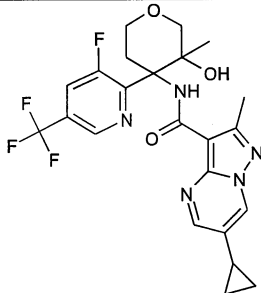
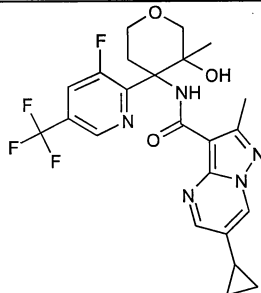
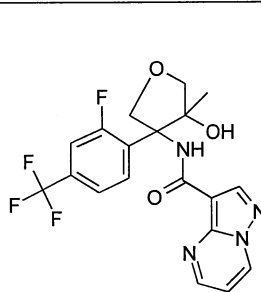
Hỗn hợp ví dụ triệt quang ban đầu #	Ví dụ #	Cấu tạo	MS m/z [M+H] ⁺	Rt (phút) [Phương pháp LC- MS]	Rt (phút) [Phương pháp HPLC bất đổi]
40	80 a Chất đồng phân lập thể đơn a		450	3,89 Phương pháp 10	5,98 [C1]
40	80b chất đồng phân lập thể đơn b		450	3,89 Phương pháp 10	6,76 [C1]
46 Hỗn hợp triệt quang TRANS	81a chất đồng phân lập thể TRANS đơn a		439	3,67 Phương pháp 1	11,19 [C4]
46 Hỗn hợp triệt quang TRANS	81b chất đồng phân lập thể TRANS đơn b		439	3,67 Phương pháp 1	13,99 [C4]

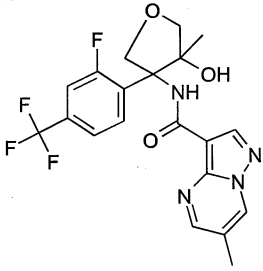
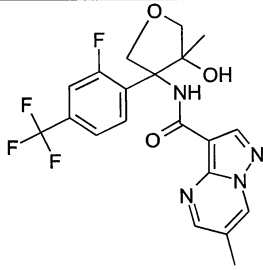
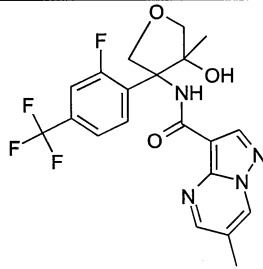
48 Hỗn hợp triệt quang TRANS	82a chất đồng phân lập thể TRANS đơn a		465	3,41 Phương pháp 10	11,78 [C4]
48 Hỗn hợp triệt quang TRANS	82b chất đồng phân lập thể TRANS đơn b		465	3,41 Phương pháp 10	14,22 [C4]
55 Hỗn hợp triệt quang TRANS /CIS 96/4	83a chất đồng phân lập thể TRANS đơn a		453	Phương pháp 1	11,71 [C3]
55 TRANS /CIS 96/4 Hỗn hợp triệt quang	83b chất đồng phân lập thể TRANS đơn b		453	4,07 Phương pháp 1	26,90 [C3]

55 Hỗn hợp triệt quang TRANS /CIS 96/4	84a chất đồng phân lập thể CIS đơn a		453	4,07 Phương pháp 1	13,67 [C3]
55 Hỗn hợp triệt quang TRANS /CIS 96/4	84b chất đồng phân lập thể CIS đơn b		453	4,07 Phương pháp 1	18,13 [C3]
54 TRANS/C IS 92/8 Hỗn hợp triệt quang	85a chất đồng phân lập thể CIS đơn a		479	4,48 Phương pháp 1	5,46 [C1]
54 TRANS/C IS 92/8 Hỗn hợp triệt quang	85b chất đồng phân lập thể CIS đơn b		479	4,48 Phương pháp 1	6,73 [C1]

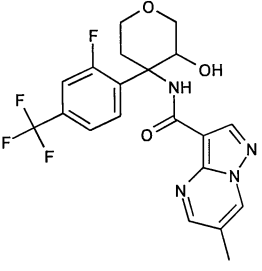
54 TRANS/C IS 92/8 Hỗn hợp triệt quang	86a chất đồng phân lập thể TRANS đơn a		479	4,48 Phương pháp 1	6,08 [C1]
54 TRANS/C IS 92/8 Hỗn hợp triệt quang	86b chất đồng phân lập thể TRANS đơn b		479	4,48 Phương pháp 1	10,75 [C1]
50 Hỗn hợp triệt quang TRANS	87a chất đồng phân lập thể TRANS đơn a		422	3,08 Phương pháp 1	9,97 [C6]
50 Hỗn hợp triệt quang TRANS	87b chất đồng phân lập thể TRANS đơn b		422	3,08 Phương pháp 1	12,98 [C6]

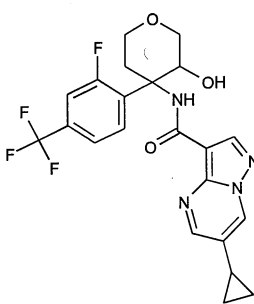
51 Hỗn hợp triệt quang TRANS	88a chất đồng phân lập thể TRANS đơn a		462	3,87 Phương pháp 1	7,71 [C1]
51 Hỗn hợp triệt quang TRANS	88b chất đồng phân lập thể TRANS đơn b		462	3,87 Phương pháp 1	9,49 [C1]
52 Hỗn hợp triệt quang TRANS	89a chất đồng phân lập thể TRANS đơn a		448	3,60 Phương pháp 1	11,82 [C6]
52 Hỗn hợp triệt quang TRANS	89b chất đồng phân lập thể TRANS đơn b		448	3,60 Phương pháp 1	16 [C6]

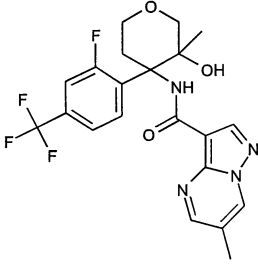
61 Hỗn hợp triệt quang TRANS	90a TRANS chất đồng phân lập thể đơn a		480	4,22 Phương pháp 1	4,9 [C7]
61 Hỗn hợp triệt quang TRANS	90b TRANS chất đồng phân lập thể đơn b		480	4,22 Phương pháp 1	5,54 [C7]
62 Hỗn hợp triệt quang TRANS	91a TRANS chất đồng phân lập thể đơn a		494	4,4 Phương pháp 1	6,68 [C1]
62 Hỗn hợp triệt quang TRANS	91b TRANS chất đồng phân lập thể đơn b		494	4,4 Phương pháp 1	12,94 [C1]
58 Hỗn hợp triệt quang TRANS /CIS 91/9	92a CIS Chất đồng phân lập thể đơn a		439	3,16 Phương pháp 10	4,76 [C1]

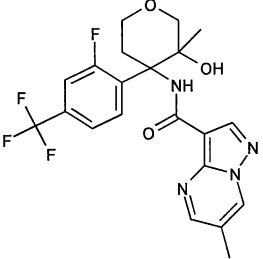
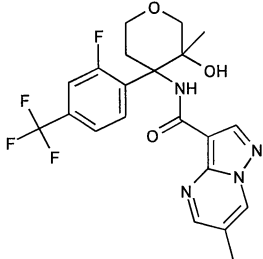
58 Hỗn hợp triệt quang TRANS /CIS 91/9	92b CIS Chất đồng phân lập thể đơn b		439	3,16 Phương pháp 10	8,24 [C1]
58 Hỗn hợp triệt quang TRANS /CIS 91/9	93a TRANS Chất đồng phân lập thể đơn a		439	3,16 Phương pháp 10	7,20 [C1]
58 Hỗn hợp triệt quang TRANS /CIS 91/9	93b TRANS Chất đồng phân lập thể đơn b		439	3,16 Phương pháp 10	16,60 [C1]

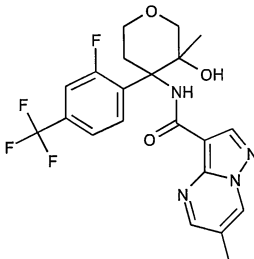
Hoá lập thể tương đối chỉ định bằng NMR:

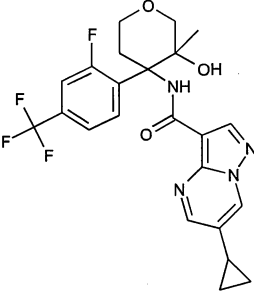
Ví dụ		tương đối hoá lập thể	¹ H-NMR	NOE
81a		chất đồng phân lập thể TRANS đơn a	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,40 (s, 3 H) 2,60 - 2,71 (m, 2 H) 3,63 - 3,69 (m, 1 H) 3,82 (br d, J=11,98	8,42 (NH): 4,08; 4,03; 3,65; 3,825,32 (OH): 4,10; 3,70.

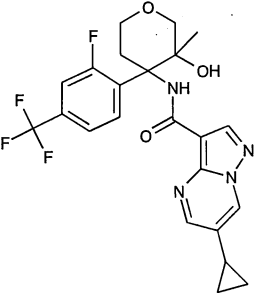
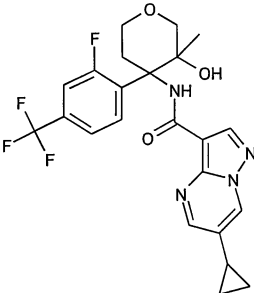
			Hz, 2 H) 4,03 (d, J=11,74 Hz, 1 H) 4,08 - 4,11 (m, 1 H) 5,32 (d, J=5,38 Hz, 1 H) 7,46 - 7,56 (m, 2 H) 7,73 (t, J=7,51 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,81 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 9,17 - 9,19 (m, 1	
82a		chất đồng phân lập thể TRANS đơn a	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,93 - 1,06 (m, 4 H) 2,10 (tt, J=8,38, 5,20 Hz, 1 H) 2,59 - 2,71 (m, 2 H) 3,66 (td, J=11,68, 2,08 Hz, 1 H) 3,81 (br d, J=11,25 Hz, 2 H) 4,03 (d, J=11,86 Hz, 1 H) 4,09 (br d, J=4,65 Hz, 1 H) 5,32 (d, J=5,38 Hz, 1 H) 7,48 (d, J=12,47 Hz, 1 H) 7,54 (dd, J=8,31, 1,22 Hz, 1 H) 7,73 (t, J=8,19 Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,40	8,40 (NH):4,095,3 2(OH): 4,09

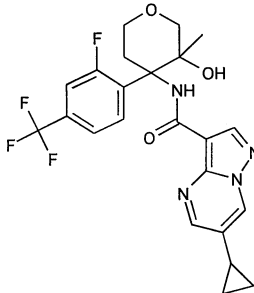
			(s, 1 H) 8,77 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 9,13 (s, 1 H)	
83a		chất đồng phân lập thể TRANS đơn a	1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,10 (d, J=2,57 Hz, 3 H) 2,41 (d, J=0,73 Hz, 3 H) 2,52 - 2,57 (m, 1 H) 3,03 (br d, J=4,40 Hz, 1 H) 3,56 - 3,58 (m, 1 H) 3,60 - 3,65 (m, 1 H) 3,75 (br dd, J=11,49, 2,57 Hz, 1 H) 3,88 (d, J=12,23 Hz, 1 H) 5,10 (s, 1 H) 7,46 (dd, J=12,78, 1,41 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J=8,31, 1,34 Hz, 1 H) 7,67 (t, J=8,25 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 8,83 (d, J=2,08 Hz, 1 H) 9,23 (dd, J=1,96, 1,10 Hz, 1 H)	8,50 (NH):1,10; 3,88; 2,53 5,10(OH): 3,57, 3,03 1,10 (Me): 8,50; 3,88; 2,53

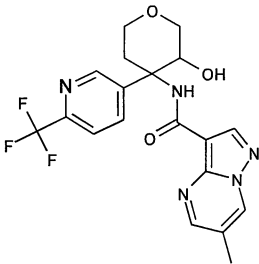
84a		chất đồng phân lập thể CIS đơn a	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,12 (s, 2 H) 2,36 - 2,47 (m, 3 H) 2,67 - 2,84 (m, 1 H) 2,98 (br d, J=14,18 Hz, 1 H) 3,47 (d, J=11,00 Hz, 1 H) 3,56 (br t, J=11,98 Hz, 1 H) 3,75 (br dd, J=11,37, 3,55 Hz, 1 H) 3,81 (d, J=11,25 Hz, 1 H) 5,39 (s, 1 H) 7,46 - 7,55 (m, 2 H) 7,70 (t, J=8,07 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,77 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,96 (s, 1 H) 9,18 (dd, J=2,08, 1,10 Hz, 1 H)	8,96 (NH):5,39; 2,73 5,39(OH): 8,96; 2,73
84b		chất đồng phân lập thể CIS đơn b	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,12 (s, 2 H) 2,36 - 2,47 (m, 3 H) 2,67 - 2,84 (m, 1 H) 2,98 (br d, J=14,18 Hz, 1 H) 3,47 (d, J=11,00 Hz, 1 H) 3,56 (br t, J=11,98 Hz, 1 H) 3,75 (br	8,96 (NH):5,39; 2,73 5,39(OH): 8,96; 2,73

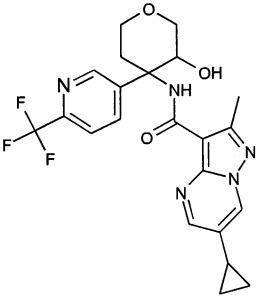
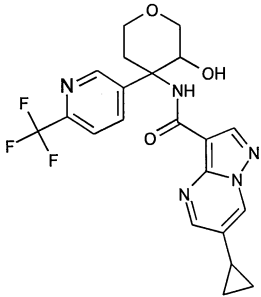
			dd, J=11,37, 3,55 Hz, 1 H) 3,81 (d, J=11,25 Hz, 1 H) 5,39 (s, 1 H) 7,46 - 7,55 (m, 2 H) 7,70 (t, J=8,07 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,77 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,96 (s, 1 H) 9,18 (dd, J=2,08, 1,10 Hz, 1 H)	
83b		chất đồng phân lập thể TRANS đơn b	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,10 (d, J=2,57 Hz, 3 H) 2,41 (d, J=0,73 Hz, 3 H) 2,52 - 2,57 (m, 1 H) 3,03 (br d, J=4,40 Hz, 1 H) 3,56 - 3,58 (m, 1 H) 3,60 - 3,65 (m, 1 H) 3,75 (br dd, J=11,49, 2,57 Hz, 1 H) 3,88 (d, J=12,23 Hz, 1 H) 5,10 (s, 1 H) 7,46 (dd, J=12,78, 1,41 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J=8,31, 1,34 Hz, 1 H) 7,67 (t, J=8,25 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1	8,50 (NH):1,10; 3,88; 2,53 5,10(OH): 3,57, 3,03 1,10 (Me): 8,50; 3,88; 2,53

			H) 8,50 (s, 1 H) 8,83 (d, J=2,08 Hz, 1 H) 9,23 (dd, J=1,96, 1,10 Hz, 1 H)	
85a		chất đồng phân lập thể CIS đơn a	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,94 - 1,07 (m, 4 H) 1,12 (s, 3 H) 2,12 (tt, J=8,38, 5,20 Hz, 1 H) 2,72 (br t, J=11,98 Hz, 1 H) 2,98 (br d, J=13,69 Hz, 1 H) 8,92 3,47 (d, J=11,25 Hz, 1 H) 3,56 (br t, J=11,74 Hz, 1 H) 3,81; 3,75 (br dd, J=11,37, 3,30 Hz, 1 H) 3,81 (d, J=11,25 Hz, 1 H) 5,38 (s, 1 H) 7,46 - 7,56 (m, 2 H) 7,70 (t, J=8,07 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,72 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 8,92 (s, 1 H) 9,12 (d, J=2,20 Hz, 1 H)	8,92 (NH):5,38; 3,81; 3,56 5,38(OH): 8,92;1,12 (Me): 3,47; 2,72

86a		chất đồng phân lập thể TRANS đơn a	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,95 - 1,07 (m, 5 H) 1,10 (d, J=2,57 Hz, 2 H) 2,12 (tt, J=8,44, 5,14 Hz, 1 H) 2,51 - 2,56 (m, 1 H) 3,03 (td, J=12,65, 4,28 Hz, 1 H) 3,54 - 3,59 (m, 1 H) 3,62 (t, J=11,25 Hz, 1 H) 3,75 (br dd, J=11,25, 2,45 Hz, 1 H) 3,88 (d, J=12,23 Hz, 1 H) 5,10 (s, 1 H) 7,46 (br d, J=12,96 Hz, 1 H) 7,47 - 7,56 (m, 1 H) 7,59 - 7,71 (m, 1 H) 8,35 - 8,40 (m, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 8,79 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 9,16 (d, J=2,20 Hz, 1 H)	8,48 (NH):1,10; 3,88; 2,53 5,10(OH): 3,57; 3,03 1,10 (Me): 8,48; 3,88; 2,53
85b		chất đồng phân lập thể CIS đơn b	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,94 - 1,07 (m, 4 H) 1,12 (s, 3 H) 2,12 (tt, J=8,38, 5,20 Hz, 1 H) 2,72 (br t, J=11,98 Hz, 1 H)	8,92 (NH):5,38; 3,81; 3,56 5,38(OH): 8,92;1,12 (Me): 3,47; 2,72

			H) 2,98 (br d, J=13,69 Hz, 1 H) 3,47 (d, J=11,25 Hz, 1 H) 3,56 (br t, J=11,74 Hz, 1 H) 3,75 (br dd, J=11,37, 3,30 Hz, 1 H) 3,81 (d, J=11,25 Hz, 1 H) 5,38 (s, 1 H) 7,46 - 7,56 (m, 2 H) 7,70 (t, J=8,07 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,72 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 8,92 (s, 1 H) 9,12 (d, J=2,20 Hz, 1 H)	
86b		chất đồng phân lập thể TRANS đơn b	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,95 - 1,07 (m, 5 H) 1,10 (d, J=2,57 Hz, 2 H) 2,12 (tt, J=8,44, 5,14 Hz, 1 H) 2,51 - 2,56 (m, 1 H) 3,03 (td, J=12,65, 4,28 Hz, 1 H) 3,54 - 3,59 (m, 1 H) 3,62 (t, J=11,25 Hz, 1 H) 3,75 (br dd, J=11,25, 2,45 Hz, 1 H) 3,88 (d, J=12,23 Hz, 1 H)	8,48 (NH):1,10; 3,88; 2,53 5,10(OH): 3,57; 3,03 1,10 (Me): 8,48; 3,88; 2,53

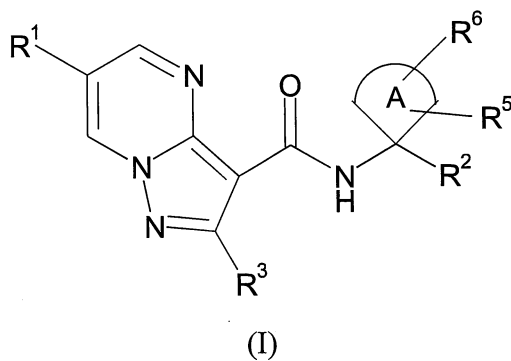
			5,10 (s, 1 H) 7,46 (br d, J=12,96 Hz, 1 H) 7,47 - 7,56 (m, 1 H) 7,59 - 7,71 (m, 1 H) 8,35 - 8,40 (m, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 8,79 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 9,16 (d, J=2,20 Hz, 1 H)	
87a		chất đồng phân lập thể TRANS đơn a	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,41 (s, 3 H) 2,47 (m, 1 H) 2,63 - 2,74 (m, 1 H) 3,63 - 3,75 (m, 1 H) 3,76 - 3,87 (m, 2 H) 3,94 (br d, J=4,89 Hz, 1 H) 4,08 (d, J=11,74 Hz, 1 H) 5,30 (d, J=5,67 Hz, 1 H) 7,83 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 8,10 (dd, J=8,31, 1,66 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 8,82 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,85 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 9,20 (dd, J=1,96, 0,98 Hz, 1 H)	8,44 (NH):4,08; 3,94; 2,475,30(OH):3,81, 2,68 3,94 (CH): 8,44; 2,47

88a		chất đồng phân lập thể TRANS đơn a	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,87 - 0,99 (m, 2 H) 1,00 - 1,06 (m, 2 H) 2,10 (tt, J=8,47, 5,10 Hz, 1 H) 2,46 (s, 3 H) 2,51 - 2,53 (m, 1 H) 2,64 - 2,71 (m, 1 H) 3,64 - 3,72 (m, 1 H) 3,77 - 3,88 (m, 3 H) 4,10 (d, J=11,49 Hz, 1 H) 5,29 (br s, 1 H) 7,84 (d, J=8,07 Hz, 1 H) 8,08 (dd, J=8,19, 2,08 Hz, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 8,71 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 8,83 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 9,04 (d, J=1,71 Hz, 1 H)	-
89b		chất đồng phân lập thể TRANS đơn b	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,92 - 1,07 (m, 4 H) 2,12 (tt, J=8,47, 5,10 Hz, 1 H) 2,44 - 2,48 (m, 1 H) 2,64 - 2,72 (m, 1 H) 3,65 - 3,73 (m, 1 H) 3,76 - 3,86 (m, 2 H) 3,92 (br d,	-

			J=5,87 Hz, 1 H) 4,09 (d, J=11,49 Hz, 1 H) 5,29 (d, J=6,11 Hz, 1 H) 7,83 (d, J=8,07 Hz, 1 H) 8,10 (dd, J=8,19, 2,08 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,77 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 8,84 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 9,14 (d, J=2,20 Hz, 1 H)	
--	--	--	--	--

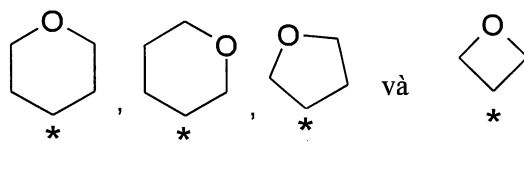
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

A được chọn từ nhóm A^a bao gồm:



trong đó các nhóm nêu trên được thế bằng một gốc R⁵ và một gốc R⁶;

R¹ được chọn từ nhóm R^{1a} bao gồm:

halogen, C₁₋₃-alkyl- và C₃₋₆-xycloalkyl-

trong đó các nhóm C₁₋₃-alkyl-, và C₃₋₆-xycloalkyl- nêu trên có thể tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, NC- và HO-;

R² được chọn từ nhóm R^{2a} bao gồm:

aryl và heteroaryl,

trong đó các nhóm aryl và heteroaryl nêu trên có thể tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế R⁴;

R³ được chọn từ nhóm R^{3a} bao gồm:

H- và C₁₋₃-alkyl-,

trong đó các nhóm C₁₋₃-alkyl- nêu trên có thể tùy ý được thế bằng từ 1 đến 7 phần tử thế độc lập với nhau được chọn từ nhóm bao gồm halogen;

R⁴ độc lập với nhau được chọn từ nhóm R^{4a} bao gồm:

halogen, NC-, HO-, C₁₋₄-alkyl- và C₁₋₃-alkyl-O-

trong đó các nhóm C₁₋₄-alkyl- và C₁₋₃-alkyl-O- nêu trên có thể tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm HO- và F-;

R⁵ được chọn từ nhóm R^{5a} bao gồm:

H-, halogen, NC-, HO- và C₁₋₃-alkyl-,

trong đó nhóm C₁₋₃-alkyl- nêu trên có thể tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm HO- và F- hoặc R⁵ và R⁶ cùng nhau tạo thành nhóm O=;

R⁶ được chọn từ nhóm R^{6a} bao gồm:

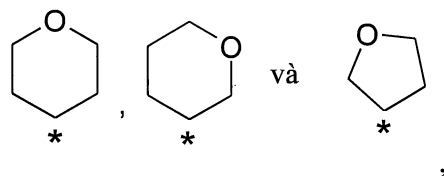
H-, halogen, NC-, HO- và C₁₋₃-alkyl-,

trong đó nhóm C₁₋₃-alkyl- nêu trên có thể tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm HO- và F- hoặc R⁵ và R⁶ cùng nhau tạo thành nhóm O=;

hoặc muối của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

A được chọn từ nhóm A^b bao gồm:

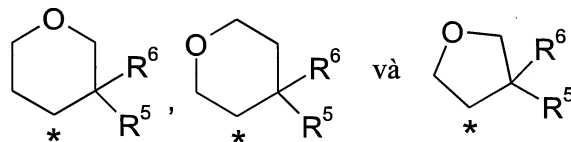


trong đó các nhóm nêu trên được thế bằng một gốc R⁵ và một gốc R⁶;

hoặc muối của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

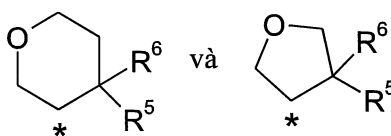
A được chọn từ nhóm A^c bao gồm:



hoặc muối của nó.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

A được chọn từ nhóm A^d bao gồm:



hoặc muối của nó.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó:

R¹ được chọn từ nhóm R^{1b} bao gồm:

F-, Cl-, C₁₋₃-alkyl- và C₃₋₆-xycloalkyl-,

trong đó các nhóm C₁₋₃-alkyl- và C₃₋₆-xycloalkyl- nêu trên có thể tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm F-,

hoặc muối của nó.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó:

R¹ được chọn từ nhóm R^{1c} bao gồm:

F-, H₃C- và xyclopropyl-,

hoặc muối của nó.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó:

R² được chọn từ nhóm R^{2b} bao gồm

quinolinyl, phenyl và pyridinyl,

trong đó các nhóm quinolin, phenyl và pyridyl- nêu trên có thể tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế R^4 ,
hoặc muối của nó.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó:

R^2 được chọn từ nhóm R^{2c} bao gồm:

phenyl và pyridyl,

trong đó các nhóm phenyl và pyridyl- nêu trên có thể tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 phần tử thế R^4 ,

hoặc muối của nó.

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

R^3 được chọn từ nhóm R^{3b} bao gồm:

H-, H_3C -, F_3C -, F_2HC -, FH_2C - và F_3C -,

hoặc muối của nó.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó:

R^4 độc lập với nhau được chọn từ nhóm R^{4b} bao gồm:

halogen, C_{1-4} -alkyl- và C_{1-3} -alkyl-O-

trong đó các nhóm C_{1-4} -alkyl- và C_{1-3} -alkyl-O- nêu trên có thể tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm HO-,
và F-,

hoặc muối của nó.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó:

R^5 được chọn từ nhóm R^{5b} bao gồm:

H-, HO- và C_{1-2} -alkyl-,

trong đó nhóm C_{1-2} -alkyl- nêu trên có thể tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 F-,

hoặc R^5 và R^6 cùng nhau tạo thành nhóm O=;

hoặc muối của nó.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó:

R^6 được chọn từ nhóm R^{6b} bao gồm:

H- và C_{1-2} -alkyl-,

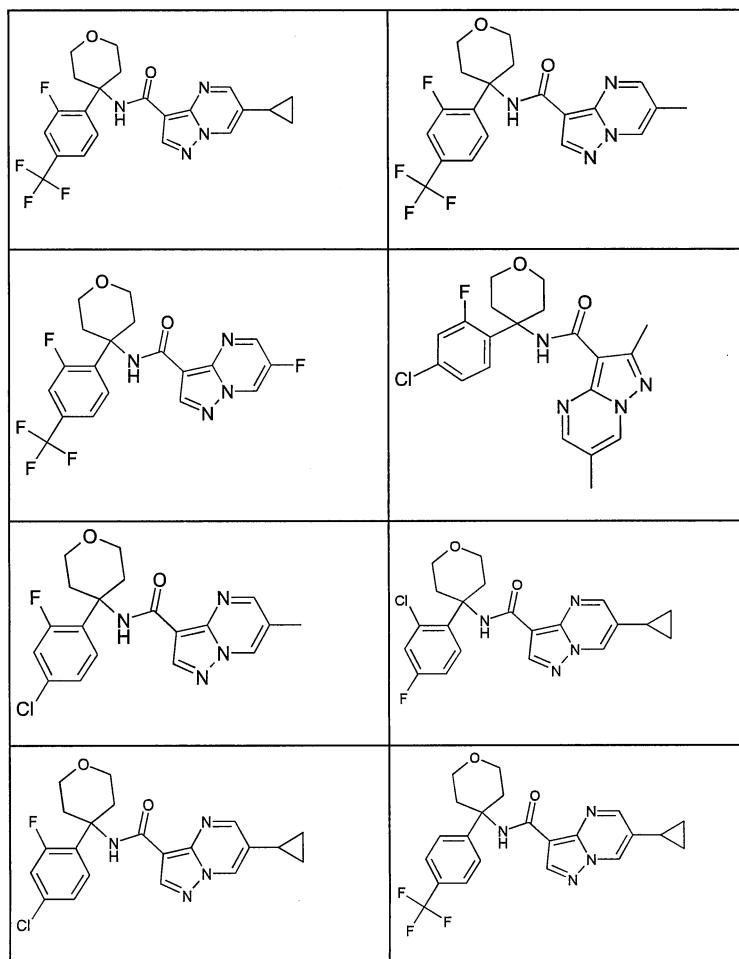
trong đó nhóm C_{1-2} -alkyl- nêu trên có thể tùy ý được thế bằng từ 1 đến

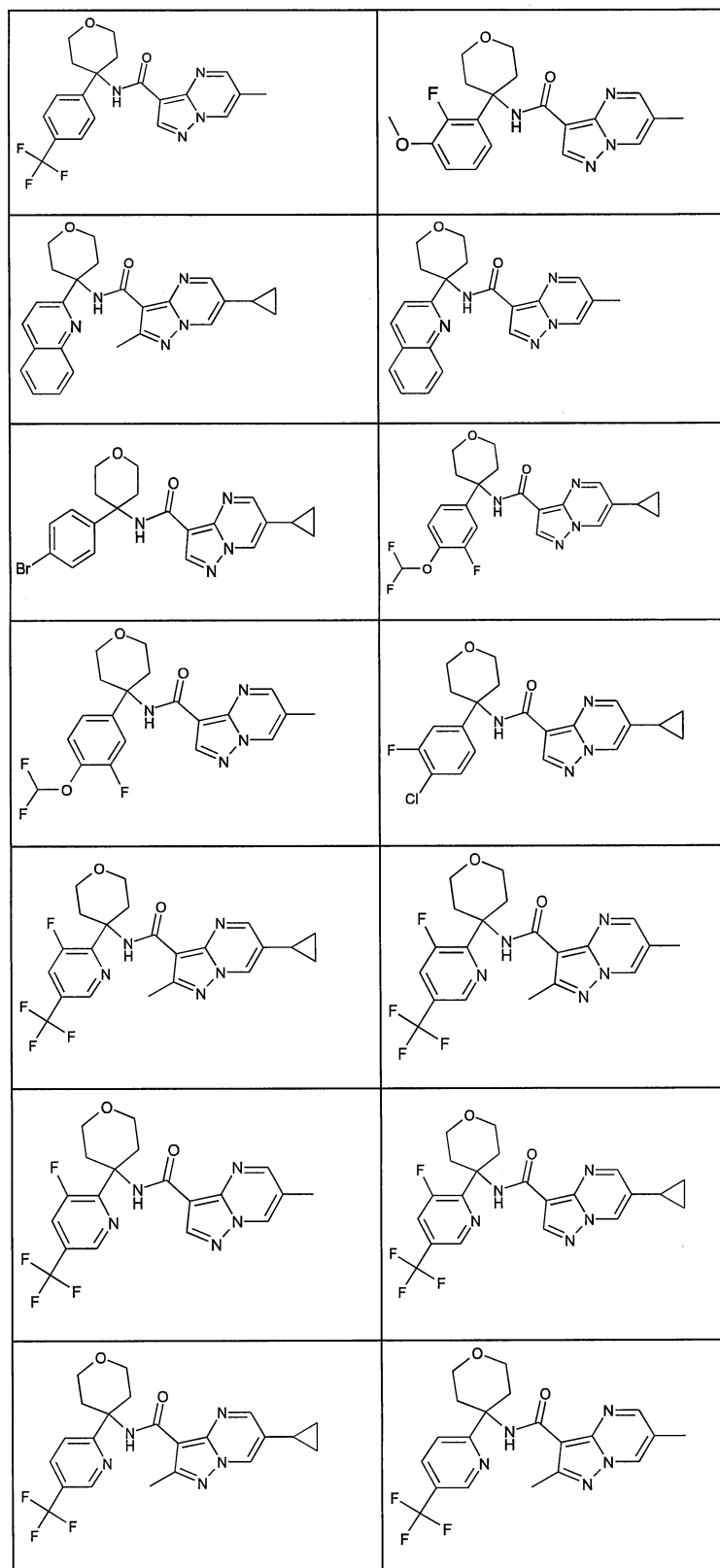
5 F-,

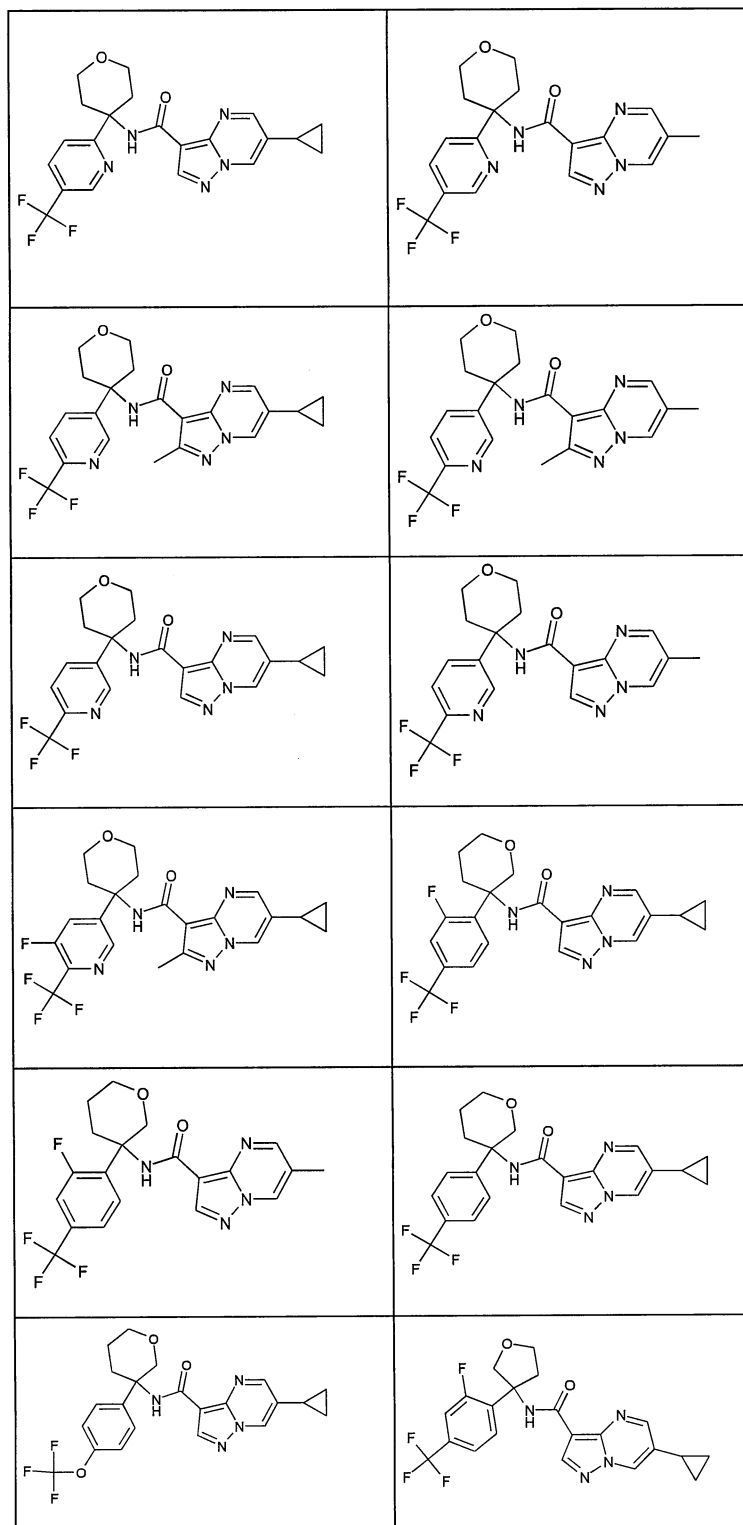
hoặc R^5/R^6 cùng nhau tạo thành nhóm O=;

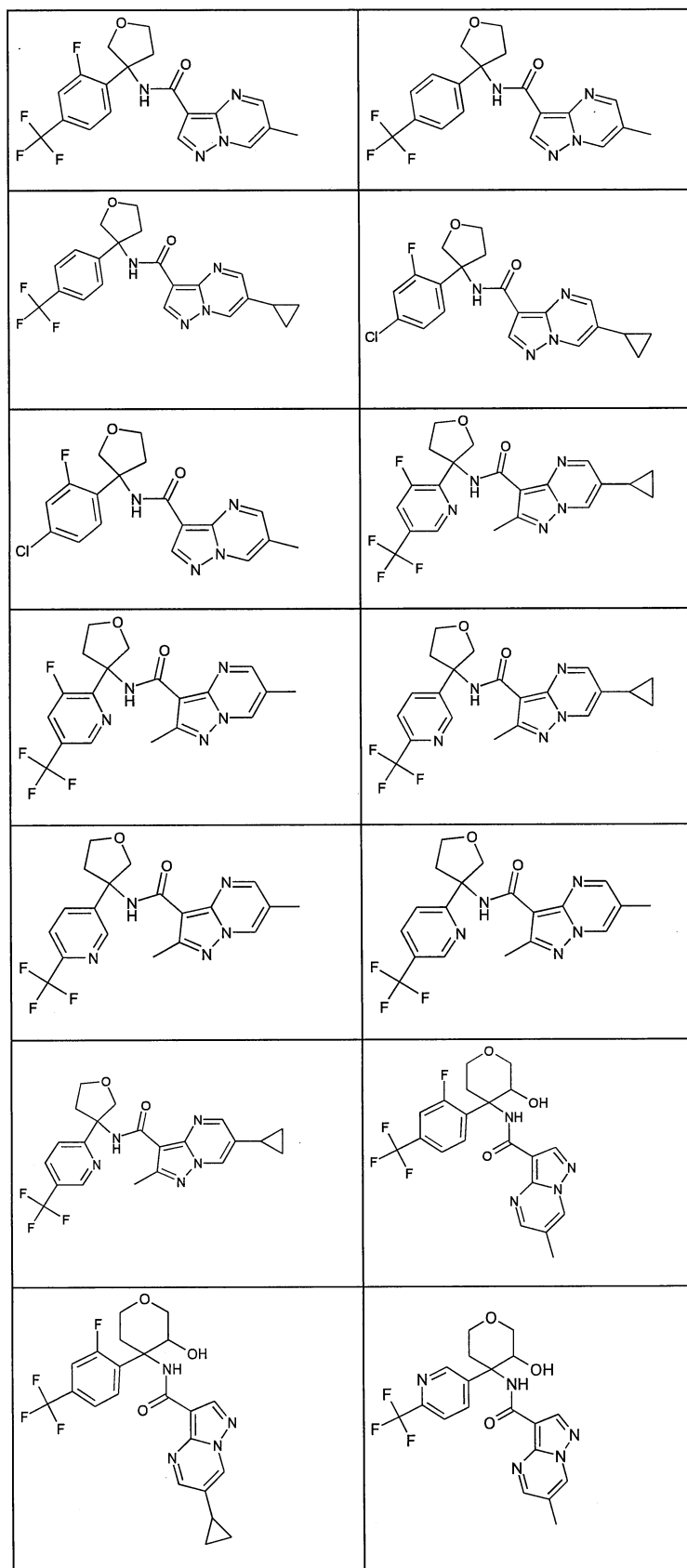
hoặc muối của nó.

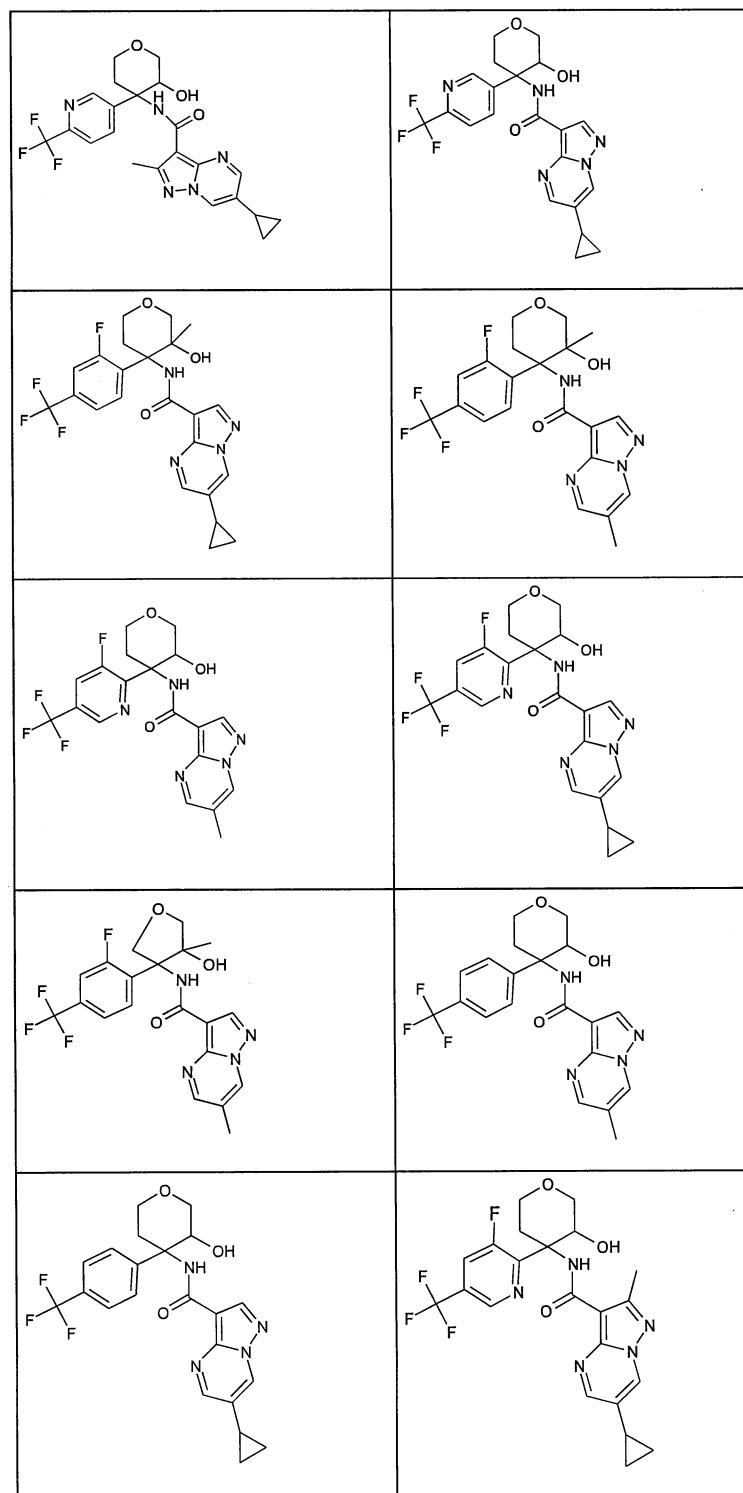
13. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

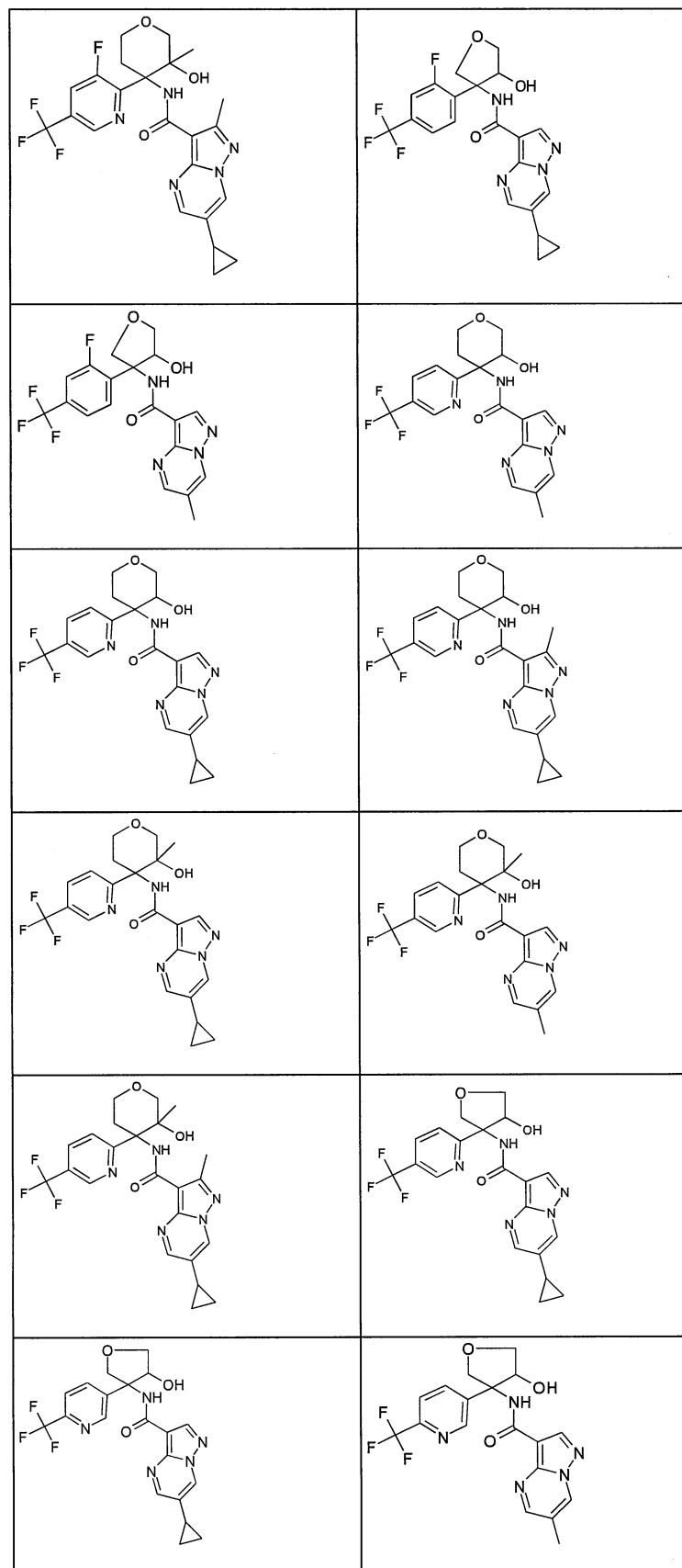


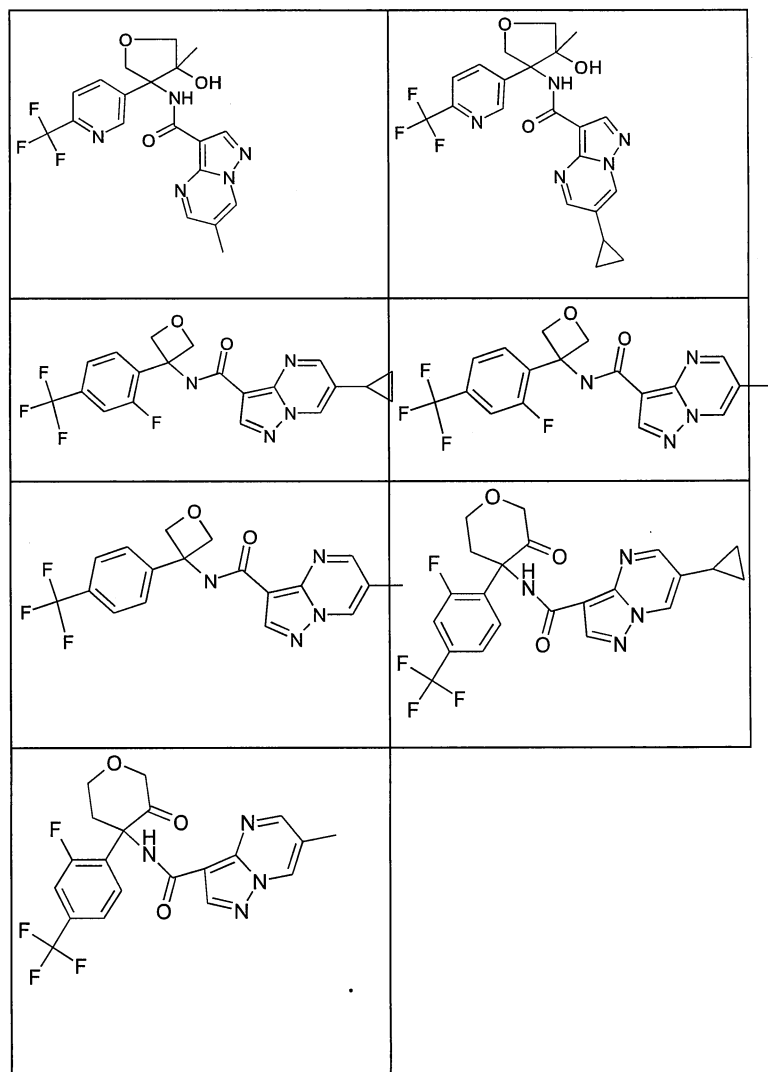




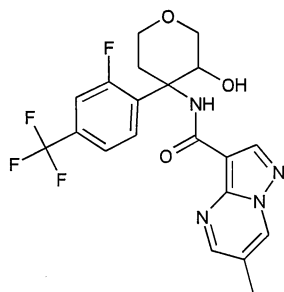




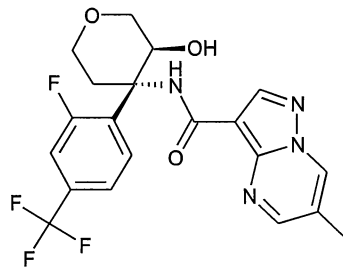




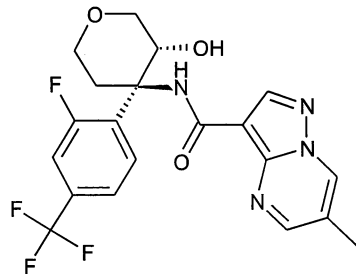
14. Hợp chất có công thức:



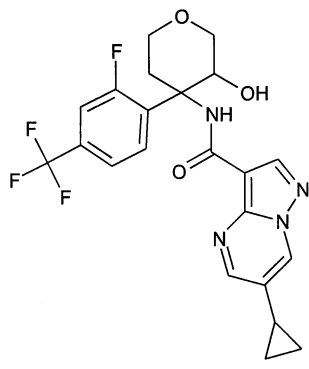
15. Hợp chất có công thức:



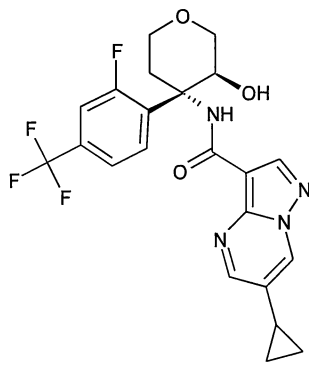
16. Hợp chất có công thức:



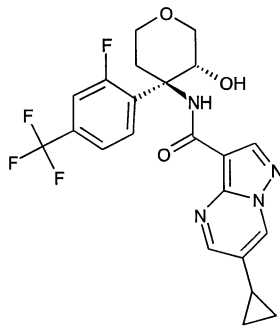
17. Hợp chất có công thức:



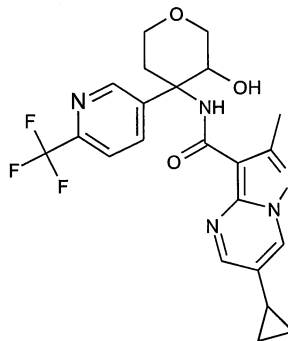
18. Hợp chất có công thức:



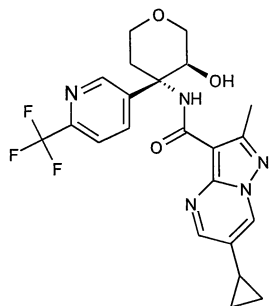
19. Hợp chất có công thức:



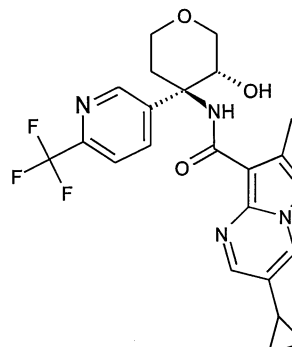
20. Hợp chất có công thức:



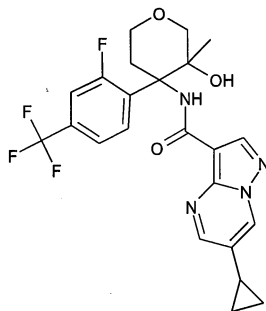
21. Hợp chất có công thức:



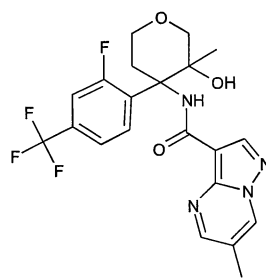
22. Hợp chất có công thức:



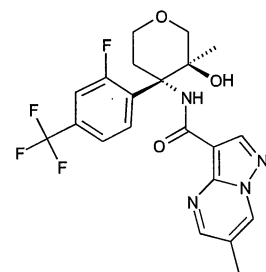
23. Hợp chất có công thức:



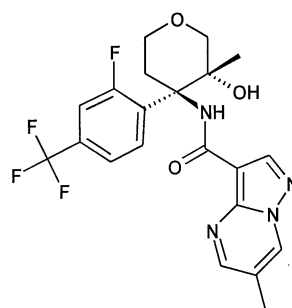
24. Hợp chất có công thức:



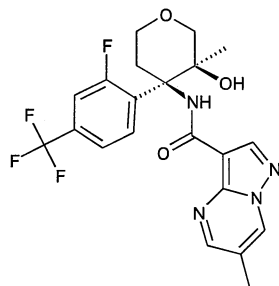
25. Hợp chất có công thức:



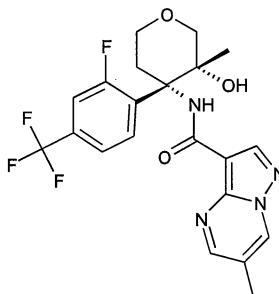
26. Hợp chất có công thức:



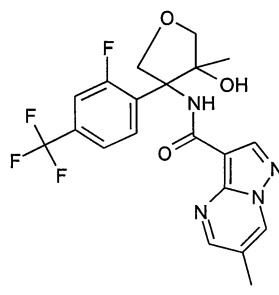
27. Hợp chất có công thức:



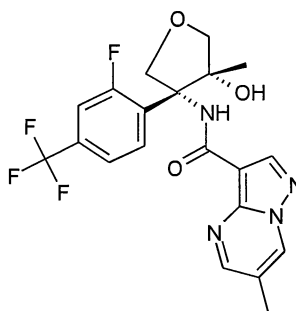
28. Hợp chất có công thức:



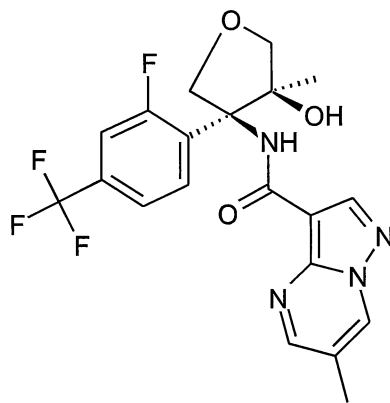
29. Hợp chất có công thức:



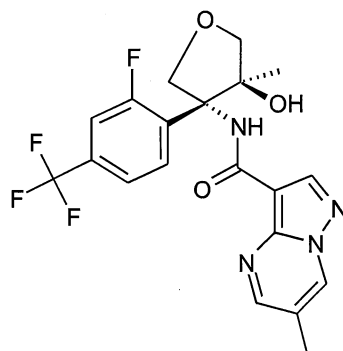
30. Hợp chất có công thức:



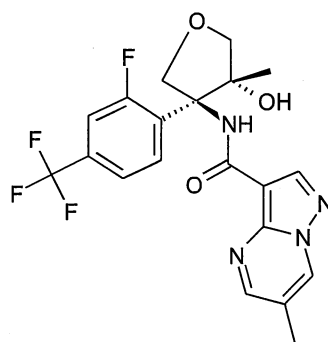
31. Hợp chất có công thức:



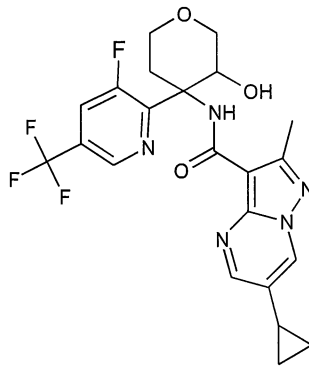
32. Hợp chất có công thức:



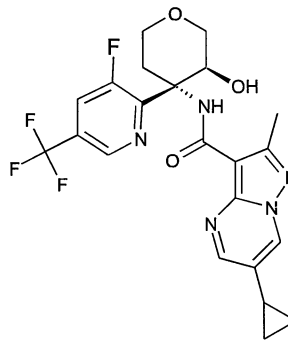
33. Hợp chất có công thức:



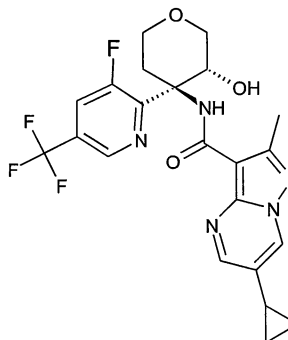
34. Hợp chất có công thức:



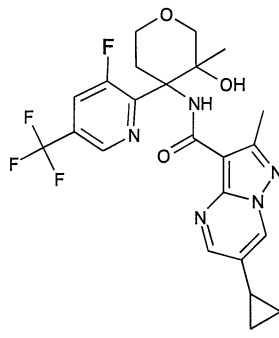
35. Hợp chất có công thức:



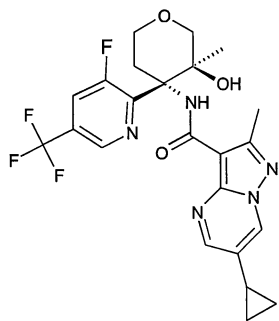
36. Hợp chất có công thức:



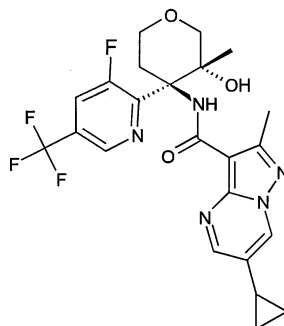
37. Hợp chất có công thức:



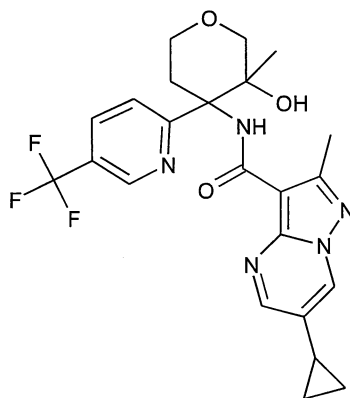
38. Hợp chất có công thức:



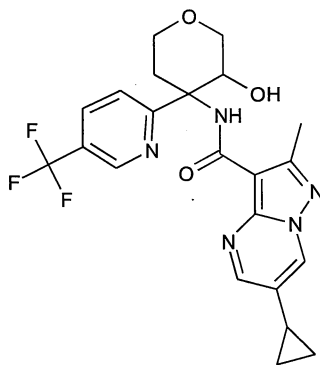
39. Hợp chất có công thức:



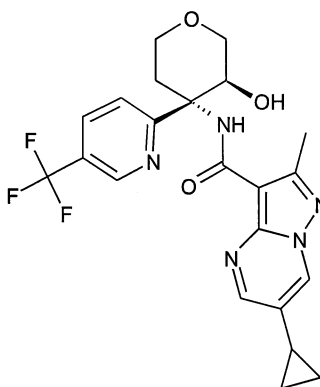
40. Hợp chất có công thức:



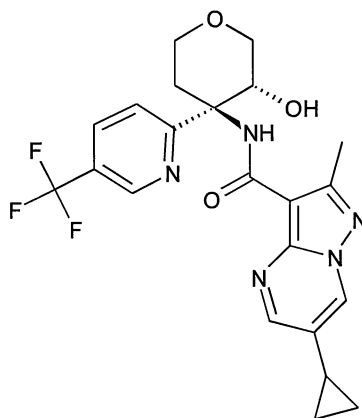
41. Hợp chất có công thức:



42. Hợp chất có công thức:



43. Hợp chất có công thức:



44. Muối được dụng của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 13 đến 43.

45. Dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 43 hoặc muối được dụng của nó, cùng với một hoặc nhiều chất mang được dụng.