(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) **1-0032473**

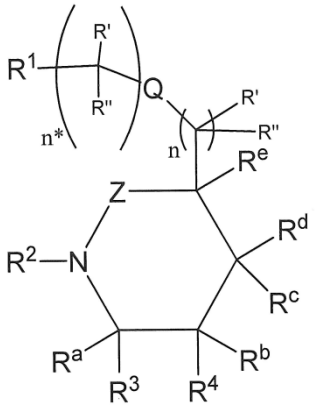
(51)[7] **C07D 211/40**; C07D 498/20; C07D 279/02; C07D 401/04; C07D 401/06; C07D 401/12; C07D 407/04; C07D 407/06; C07D 409/04; C07D 413/06; C07D 417/06; C07D 471/20; C07D 498/08; A61K 31/4412; A61P 35/00

(13) **B**

(21) 1-2013-00045 (22) 03/06/2011
(86) PCT/US2011/039184 03/06/2011 (87) WO 2011/153509 08/12/2011
(30) 61/351,827 04/06/2010 US; 61/352,322 07/06/2010 US; 61/452,578 14/03/2011 US
(45) 25/07/2022 412 (43) 25/12/2013 309A
(73) AMGEN INC. (US)
One Amgen Center Drive, M/s 28-2-c, Thousand Oaks, California 91320, United States of America
(72) BARTBERGER, Michael David (US); GONZALEZ BUENROSTRO, Ana (US); BECK, Hilary Plake (US); CHEN, Xiaoqi (US); CONNORS, Richard Victor (CA); DEIGNAN, Jeffrey (US); DUQUETTE, Jason (US); EKSTEROWICZ, John (US); FISHER, Benjamin (CA); FOX, Brian Matthew (US); FU, Jiasheng (CA); FU, Zice (CN); GONZALEZ LOPEZ DE TURISO, Felix (ES); GRIBBLE, JR., Michael William (US); GUSTIN, Darin James (US); HEATH, Julie Anne (US); HUANG, Xin (US); JIAO, Xianyun (CN); JOHNSON, Michael (US); KAYSER, Frank (DE); KOPECKY, David John (US); LAI, Sujen (TW); LI, Yihong (US); LI, Zhihong (US); LIU, Jiwen (US); LOW, Jonathan Dante (US); LUCAS, Brian Stuart (US); MA, Zhihua (CN); MCGEE, Lawrence (US); MCINTOSH, Joel (US); MCMINN, Dustin (US); MEDINA, Julio Cesar (US); MIHALIC, Jeffrey Thomas (US); OLSON, Steven Howard (US); REW, Yosup (KR); ROVETO, Philip Marley (US); SUN, Daqing (US); WANG, Xiaodong (US); WANG, Yingcai (CN); YAN, Xuelei (CN); YU, Ming (CN); ZHU, Jiang (CN).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT PIPERIĐINON DÙNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ PROTEIN E3 UBIQUITIN LIGAZA MDM2 (MDM2) ĐỂ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề xuất chất ức chế protein E3 ubiquitin ligaza Mdm2 (MDM2 - E3 ubiquitin-protein ligase Mdm2) hợp chất có công thức I:



trong đó các biến số được xác định như đã nêu trên, các hợp chất này là hữu dụng như chất điều trị bệnh, đặc biệt là để điều trị các bệnh ung thư. Sáng chế còn đề xuất các dược phẩm chứa chất ức chế MDM2.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất là các chất ức chế protein E3 ubiquitin ligaza Mdm2 (MDM2 - E3 ubiquitin-protein ligase Mdm2) hữu dụng làm chất điều trị bệnh, cụ thể là để điều trị các bệnh ung thư. Sáng chế còn đề cập đến các dược phẩm chứa chất ức chế MDM2.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

p53 là chất kìm chế khối u và là yếu tố phiên mã đáp ứng kích thích tế bào bằng cách hoạt hóa quá trình phiên mã của nhiều gen liên quan đến việc ngừng chu trình tế bào, làm chết tế bào theo chương trình, sự lão hóa, và sửa chữa ADN. Không giống như các tế bào bình thường, mà hiếm khi có lý do hoạt hóa p53, các tế bào của khối u chịu kích thích tế bào thường xuyên do nhiều loại chấn thương khác nhau, kể cả hiện tượng giảm oxy huyết và hoạt hóa gen gây bệnh ung thư làm chết sơ bộ tế bào theo chương trình. Do đó, ở các khối u có ưu điểm chọn lọc cao đối với việc làm bất hoạt quá trình p53, và đã có đề xuất rằng việc loại bỏ chức năng p53 có thể là điều kiện tiên quyết cho sự tồn tại của khối u. Nhằm xác nhận quan điểm này, ba nhóm nghiên cứu đã sử dụng mẫu chuột để chứng minh rằng sự vắng mặt của chức năng p53 là yêu cầu liên tục cho việc duy trì các khối u đã được hình thành. Khi các nhà nghiên cứu phục hồi chức năng p53 cho các khối u có p53 đã bị làm bất hoạt, thì các khối u thoái biến.

p53 bị làm bất hoạt bằng sự đột biến và/hoặc hao hụt ở mức 50% đối với các u rắn và 10% đối với các u lỏng. Các thành phần chính khác trong quá trình p53 cũng bị thay đổi về mặt di truyền hoặc về mặt biểu sinh ở bệnh ung thư. MDM2, một protein gây bệnh ung thư, ức chế chức năng của p53, và được hoạt hóa bằng cách khuếch đại gen với tỷ lệ đã được thông báo là cao đến 10%. Đến lượt mình, MDM2 lại bị ức chế bởi chất kìm chế khối u khác, là p14ARF. Đã có đề xuất rằng sự thay đổi vùng cùng hướng của p53 có thể chịu trách nhiệm ít nhất một phần về việc làm bất hoạt quá trình p53 ở các khối u $p53^{WT}$ (p53 dạng thông thường). Để xác nhận quan niệm này, một vài khối u $p53^{WT}$ có vẻ như thể hiện khả năng kém hơn trong việc làm chết tế bào theo chương trình, mặc dù khả năng các khối u này phải trải qua giai đoạn ngừng chu trình tế bào vẫn không thay đổi. Một phương pháp điều trị bệnh ung thư bao gồm bước sử

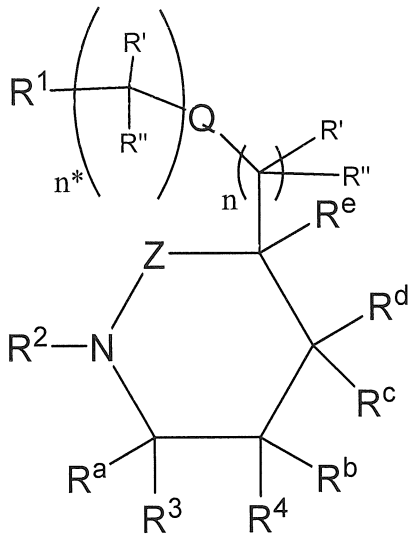
dụng các phân tử nhỏ mà liên kết với MDM2 và làm trung hòa tác động qua lại của chúng với p53. MDM2 ức chế hoạt tính của p53 theo ba cơ chế: 1) hoạt động như ligaza của E3 ubiquitin để xúc tiến sự thoái biến của p53; 2) liên kết với, và phong bế, miền hoạt hóa phiên mã p53; và 3) kết xuất p53 từ nhân sang tế bào chất. Cả ba cơ chế này sẽ bị phong bế bằng cách làm trung hòa tác động qua lại MDM2-p53. Cụ thể là, cách thức điều trị này có thể được áp dụng cho các khối u là $p53^{WT}$, và các nghiên cứu với các chất ức chế MDM2 phân tử nhỏ đã làm giảm một cách hứa hẹn mức độ sinh trưởng của khối u cả *in vitro* lẫn *in vivo*. Hơn nữa, ở các bệnh nhân mắc các khối u được làm bất hoạt bởi p53, việc làm ổn định p53 dạng bình thường ở các mô bình thường bằng cách ức chế MDM2 có thể cho phép bảo vệ một cách chọn lọc các mô bình thường không bị chất độc trong quá trình gián phân.

WO 2010/028862 A1 đề cập đến valerolactam liên quan đến 1,2-thiazin, dược phẩm tương ứng của chúng và ứng dụng y tế của chúng với vai trò làm phối tử của HDM2 để điều trị bệnh ung thư.

Mục đích của sáng chế là đề xuất các chất ức chế MDM2 mới để điều trị bệnh ung thư. Sáng chế đề xuất các hợp chất có khả năng ức chế tương tác giữa p53 và MDM2 và hoạt hóa p53 sau gen cảm ứng. Như vậy, các hợp chất theo sáng chế sẽ hữu ích trong việc điều trị các bệnh ung thư, nhiễm khuẩn, nhiễm virut, loét và viêm. Cụ thể là, các hợp chất theo sáng chế là hữu dụng để điều trị các u rắn như: các khối u ở ngực, ruột kết, phổi và tuyến tiền liệt; và các u lỏng như u bạch huyết và bệnh bạch cầu. Thuật ngữ MDM2 được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là protein MDM2 của người và p53 có nghĩa là protein p53 của người. Cần phải lưu ý rằng MDM2 ở người còn có thể được gọi là HDM2 hoặc hMDM2.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất các chất ức chế MDM2 mới để điều trị bệnh ung thư. Đối tượng của sáng chế được xác định trong bộ yêu cầu bảo hộ đi kèm. Còn được bộc lộ ở đây là các chất dẫn xuất piperiđinon có công thức I:



I

các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang và muối dược dụng của chúng, trong đó:

Q là liên kết hoặc có thể tùy ý được chọn trong số O, NR^7 và $S(O)_v$, khi n* là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 6,

Z là C=O hoặc $S(=O)_2$

mỗi R^a độc lập được chọn trong số H, $(C_1\text{-}C_3)$alkyl, (halo)$(C_1\text{-}C_3)$alkyl, (hyđroxy)$(C_1\text{-}C_3)$alkyl, (alkoxy)$(C_1\text{-}C_3)$alkyl, hoặc xyano;

R^b là H, halo, $(C_1\text{-}C_3)$alkyl, (halo)$(C_1\text{-}C_3)$alkyl, (hyđroxy)$(C_1\text{-}C_3)$alkyl, (alkoxy)$(C_1\text{-}C_3)$alkyl, hoặc xyano;

R^c và R^d độc lập là H, halo, $(C_1\text{-}C_3)$alkyl, $(C_1\text{-}C_3)$alkoxy, (halo)$(C_1\text{-}C_3)$alkyl, (halo)$(C_1\text{-}C_3)$alkoxy, (alkoxy)$(C_1\text{-}C_3)$alkyl, (hyđroxy)$(C_1\text{-}C_3)$alkyl;

hoặc R^c và R^d có thể tùy ý kết hợp để tạo ra hệ xycloalkyl vòng xoắn hoặc hệ nhân heteroxyclo;

R^e là (a) H, hoặc halo; hoặc

(b) $(C_1\text{-}C_8)$alkyl, $(C_3\text{-}C_8)$xycloalkyl, $(C_3\text{-}C_8)$heteroxyclo, xyano, halogen, hyđroxyl, $-OR^5$, NR^7R^8, heteroxycloalkyl, nhóm bất kỳ trong số này có thể tùy ý được thế bằng 1 hoặc nhiều nhóm R^x tùy theo hóa trị.

hoặc R^e và nhóm bất kỳ trong số các nhóm R' hoặc R'' có thể tùy ý kết hợp để tạo ra hệ xycloalkyl vòng xoắn hoặc hệ nhân heteroxyclo;

hoặc R^d và nhóm bất kỳ trong số các nhóm R' hoặc R" có thể tùy ý kết hợp để tạo ra hệ vòng xycloalkyl hoặc heteroxyclo đã được ngưng tụ;

hoặc R^d và R^e có thể tùy ý kết hợp để tạo ra hệ vòng xycloalkyl hoặc heteroxyclo đã được ngưng tụ;

mỗi nhóm R' và R", lần lượt, độc lập là H, halo, (C_1-C_3)alkyl, (C_1-C_3)alkoxy, (halo)(C_1-C_3)alkyl, (halo)(C_1-C_3)alkoxy, (alkoxy)(C_1-C_3)alkyl, (hyđroxy)(C_1-C_3)alkyl, -S-(C_1-C_3)alkyl, C(O)(C_1-C_3)alkyl, $-NR^7R^8$, hoặc hyđroxyl

hoặc R' và R" liên kết với cùng nguyên tử cacbon có thể tùy ý kết hợp để tạo ra =O;

hoặc R' và R" liên kết với cùng nguyên tử cacbon có thể tùy ý kết hợp để tạo ra hệ vòng xoắn xycloalkyl hoặc heteroxyclo đã được ngưng tụ

R^1 là

(a) $-COOH$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NHOH$, $-C(O)NH-NH_2$, $-C(O)NHS(O)_2R^{10}$, $-S(O)_2NHC(O)R^{10}$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-NR^7C(O)R^{10}$, $-NR^7C(O)OR^5$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NR^7S(O)_2R^{10}$, hoặc $-NR^7C(O)\ NR^7R^8$, $-S(O)_vR^{10}$, hoặc CN;

(b) hoặc heteroaryl hoặc heteroxyclo có thể tùy ý được thế một cách độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm R^x tùy theo hóa trị;

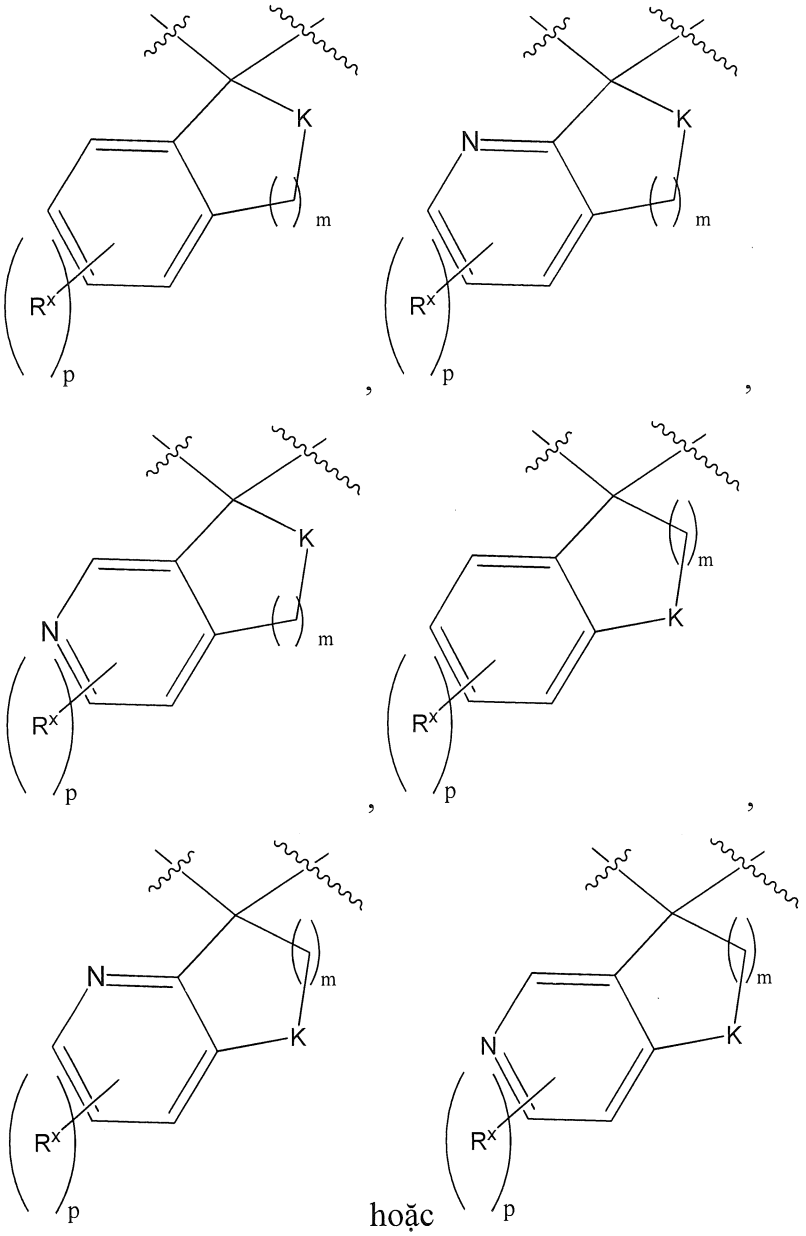
R^2 là

(a) $-NR^7R^8$, $NR^7C(O)OR^{10}$, $NR^7C(O)NR^7R^{10}$, hoặc $-C(R^a)R^5R^6$;

(b) aryl, heteroaryl, xycloalkyl, hoặc heteroxyclo mà nhóm bất kỳ trong số này có thể tùy ý được thế một cách độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm R^x tùy theo hóa trị;

R^3 và R^4 độc lập là aryl hoặc heteroaryl, từng nhóm trong số này có thể tùy ý được thế một cách độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm R^x tùy theo hóa trị;

hoặc riêng R^3 và R^a cùng với nguyên tử cacbon trên nhân mà chúng gắn vào, hoặc R^4 và R^b cùng với nhân nguyên tử cacbon mà cả hai đều gắn vào có thể tùy ý kết hợp để tạo ra hệ vòng xoắn hai vòng đã được ngưng tụ được chọn trong số:



hoặc

trong đó K là –O-, -NR^7-, hoặc –C(=O)NR^7-,

mỗi R^5 và R^6 lần lượt được chọn một cách độc lập trong số:

(a) H và CN; hoặc

(b) -(alkylen)$_t$ –OH, -(alkylen)$_t$–OR^9, -(alkylen)$_t$–SR^9, -(alkylen)$_t$ –$NR^{10}R^{11}$, -(alkylen)$_t$-$C(O)R^9$, -(alkylen)$_t$ –$C(O)OR^9$, -(alkylen)$_t$ –$OC(O)R^9$, -(alkylen)$_t$ –$S(O)_vR^9$, -(alkylen)$_t$-$NHS(O)_2R^{10}$, -(alkylen)$_t$-$N(R^{11})S(O)_2R^{10}$, -(alkylen)$_t$–$NR^{10}C(O)R^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}S(O)_2R^9$, $S(O)_2N^{10}$, và $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$; hoặc

(a) haloalkyl, haloalkoxy, C_{1-6}-alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}-alkynyl, C_{3-8}-xycloalkyl, (C_{3-8}-xycloalkyl)(C_{1-3}alkyl), C_{4-8}-xycloalkenyl, aryl, aryl(C_{1-3}-alkyl)

heteroaryl, heteroaryl(C_{1-3}-alkyl), heteroxyclo và heteroxyclo(C_{1-3}-alkyl) m nhóm bất kỳ trong số này có thể tùy ý được thế một cách độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm R^x tùy theo hóa trị;

mỗi nhóm R^7 và R^8 lần lượt được chọn một cách độc lập trong số H, C_{1-6}-alkyl, halo(C_{1-6})-alkyl, xycloalkyl, C_{2-6}-alkenyl, C_{2-6}-alkynyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclo, arylalkyl, heteroarylalkyl, heteroxyclo(C_{1-10}alkyl), và (C_{3-8}-xycloalkyl)(C_{1-3}alkyl), nhóm bất kỳ trong số này có thể tùy ý được thế tùy theo hóa trị bằng một hoặc nhiều R^x;

hoặc R^7 và R^8 có thể kết hợp để tạo ra nhân C_4-C_8-heteroxyclo tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^x;

R^9 là

haloalkyl, haloalkoxy, C_{1-6}-alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}-alkynyl, C_{3-8}-xycloalkyl, (C_{3-8}-xycloalkyl)(C_{1-3}alkyl), C_{4-8}-xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, và heteroxyclo nhóm bất kỳ trong số này có thể tùy ý được thế một cách độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm R^x tùy theo hóa trị;

mỗi nhóm R^{10} và R^{11} lần lượt được chọn một cách độc lập trong số alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclo, arylalkyl, heteroarylalkyl, heteroxycloalkyl, và xycloalkylalkyl, nhóm bất kỳ trong số này có thể tùy ý được thế tùy theo hóa trị bằng một hoặc nhiều R^x;

hoặc R^{10} và R^{11} có thể kết hợp để tạo ra nhân heteroxyclo tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^x;

mỗi nhóm R^x độc lập là đơteri, halo, xyano, nitro, oxo, alkyl, haloalkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxyclo, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycloalkyl, -(alkylen)$_t$-OR^*, -(alkylen)$_t$-$S(O)_vR^*$, -(alkylen)$_t$-NR^+R^{++}, -(alkylen)$_t$-$C(=O)R^*$, -(alkylen)$_t$-$C(=S)R^*$, -(alkylen)$_t$-$C(=O)OR^*$, -(alkylen)$_t$-$OC(=O)R^*$, -(alkylen)$_t$-$C(=S)OR^*$, —(alkylen)$_t$-$C(=O)NR^+R^{++}$, -(alkylen)$_t$-$C(=S)NR^+R^{++}$, -(alkylen)$_t$-$N(R^+)C(=O)NR^+R^{++}$, -(alkylen)$_t$-$N(R^+)C(=S)NR^+R^{++}$, -(alkylen)$_t$-$N(R^+)C(=O)R^*$, -(alkylen)$_t$-$N(R^+)C(=S)R^*$, -(alkylen)$_t$-$OC(=O)NR^+R^{++}$, -(alkylen)$_t$-$OC(=S)NR^+R^{++}$, -(alkylen)$_t$-$SO_2NR^+R^{++}$, -(alkylen)$_t$-$N(R^+)SO_2R^*$,

-(alkylen)$_t$-N(R^+)$SO_2NR^+R^{++}$, -(alkylen)$_t$-N(R^+)C(=O)OR^*, -(alkylen)$_t$-N(R^+)C-(=S)OR^*, hoặc -(alkylen)$_t$-N(R^+)SO_2R^*;

trong đó các nhóm alkyl, haloalkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxyclo, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, và heteroxycloalkyl còn có thể được thế một cách độc lập bằng một hoặc nhiều halo, xyano, oxo, -(alkylen)$_t$-OR^*, -(alkylen)$_t$-S(O)$_v$$R^*$, -(alkylen)$_t$-$NR^+R^{++}$, -(alkylen)$_t$-C(=O)$R^*$, -(alkylen)$_t$-C(=S)$R^*$, -(alkylen)$_t$-C(=O)$OR^*$, -(alkylen)$_t$-OC(=O)$R^*$, -(alkylen)$_t$-C(=S)$OR^*$, —(alkylen)$_t$-C(=O)$NR^+R^{++}$, -(alkylen)$_t$-C(=S)$NR^+R^{++}$, -(alkylen)$_t$-N($R^+$)C(=O)$NR^+R^{++}$, -(alkylen)$_t$-N($R^+$)C(=S)$NR^+R^{++}$, -(alkylen)$_t$-N($R^+$)C(=O)$R^*$, -(alkylen)$_t$-N($R^+$)C(=S)$R^*$, -(alkylen)$_t$-OC(=O)$NR^+R^{++}$, -(alkylen)$_t$-OC(=S)$NR^+R^{++}$, -(alkylen)$_t$-$SO_2NR^+R^{++}$, -(alkylen)$_t$-N($R^+$)$SO_2R^*$, -(alkylen)$_t$-N($R^+$)$SO_2NR^+R^{++}$, -(alkylen)$_t$-N($R^+$)C(=O)$OR^*$, -(alkylen)$_t$-N($R^+$)C(=S)$OR^*$, hoặc -(alkylen)$_t$-N($R^+$)$SO_2R^*$;

R* là:

haloalkyl, haloalkoxy, C_{1-6}-alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}-alkynyl, C_{3-8}-xycloalkyl, C_{4-8}-xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, và heteroxyclo

R^+ và R^{++} độc lập là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclo, arylalkyl, heteroarylalkyl, heteroxycloalkyl, và xycloalkylalkyl,

hoặc R^+ và R^{++} liên kết với cùng nguyên tử nitơ có thể tùy ý kết hợp để tạo ra hệ nhân heteroxyclo;

m bằng 1, 2 hoặc 3

n và n* được chọn độc lập trong số 0 và các số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 6;

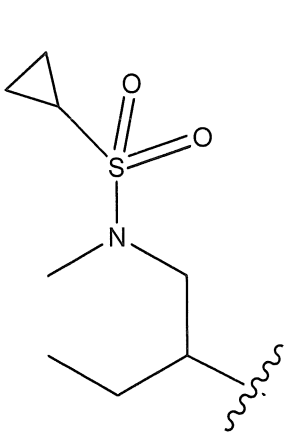
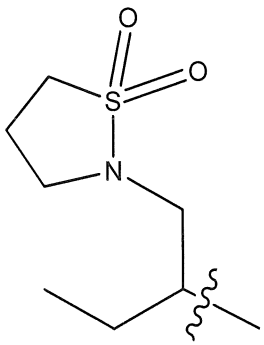
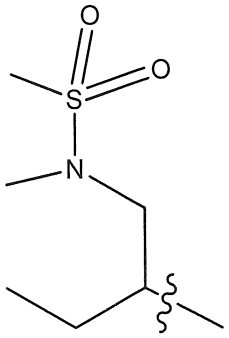
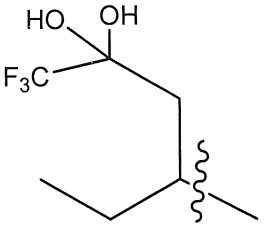
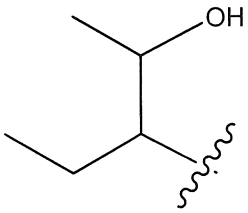
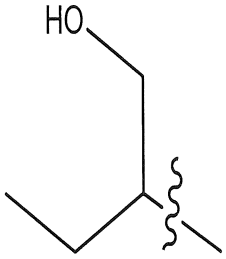
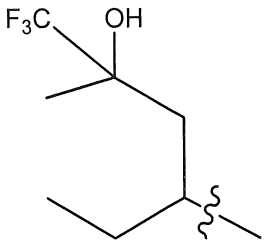
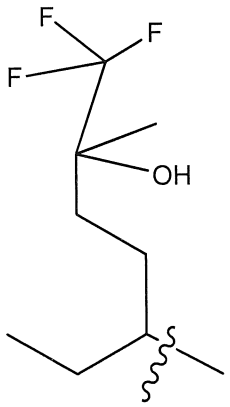
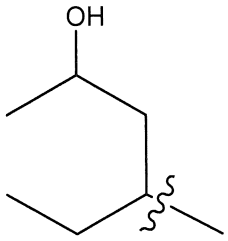
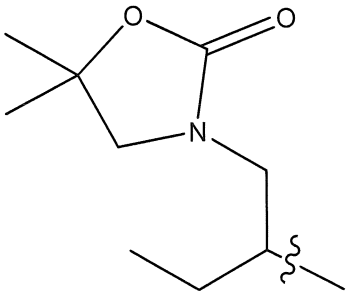
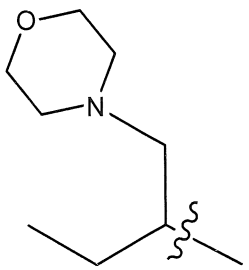
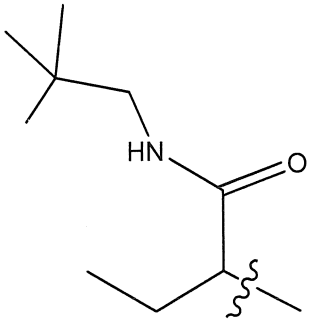
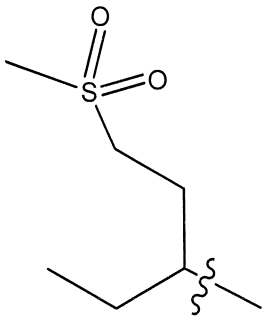
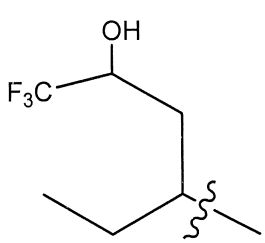
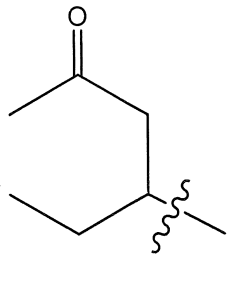
p bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

mỗi t độc lập bằng 0 hoặc là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 6;

mỗi v độc lập bằng 0, 1 hoặc 2;

Các hợp chất được ưu tiên trong phạm vi của công thức I bao gồm các hợp chất, trong đó R^2 là –C(H)R^5R^6 hoặc –NR^7R^8, phenyl hoặc pyriđin, phenyl hoặc pyriđyl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^x tùy theo hóa trị.

Các hợp chất được ưu tiên trong phạm vi của công thức I bao gồm các hợp chất, trong đó R^2 là R^2 được chọn trong số các nhóm có công thức:

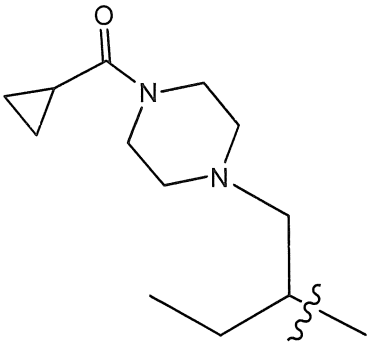
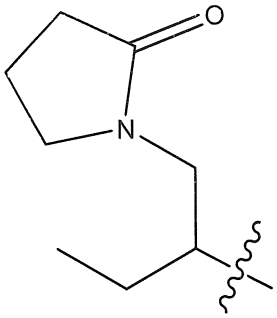
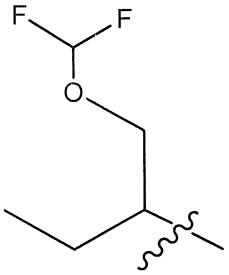
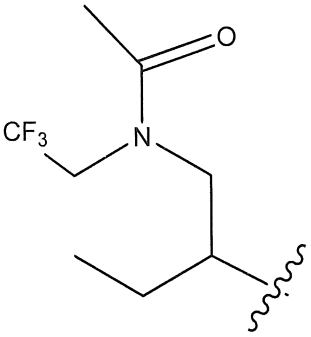
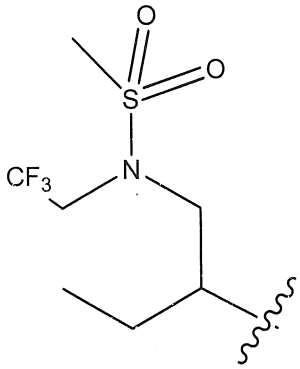
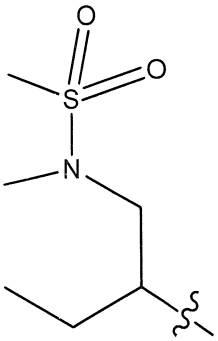
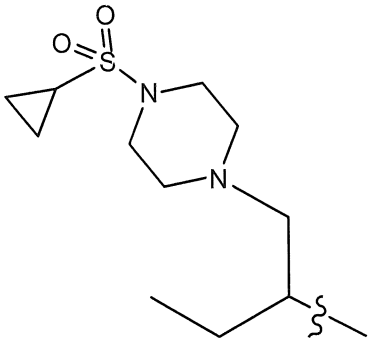
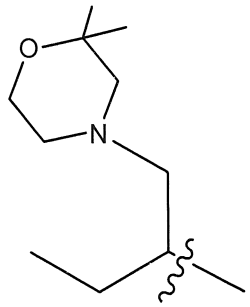
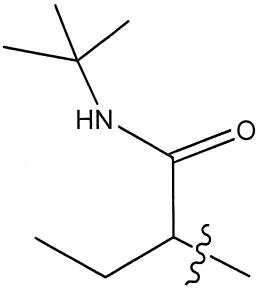
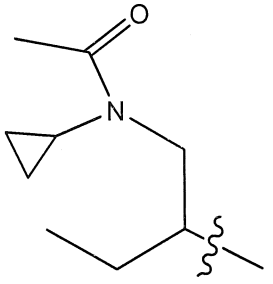
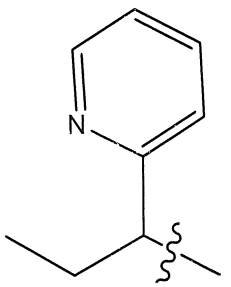

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

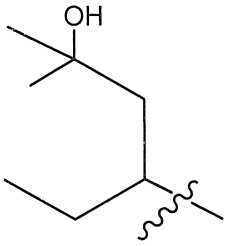
,

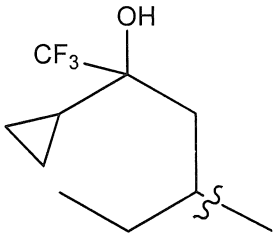
,

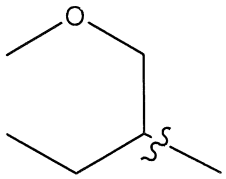
,

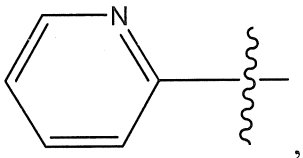
,

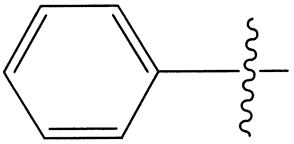
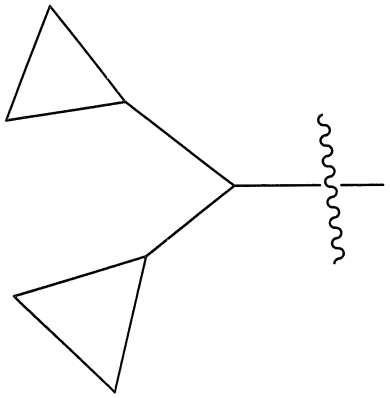
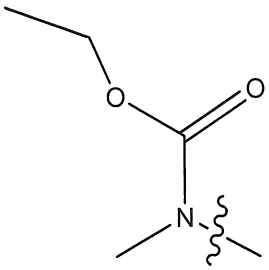












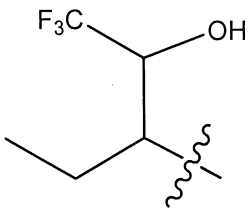


,


,


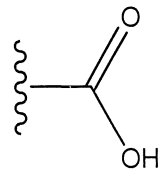
,


,

,

,


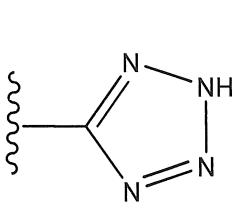
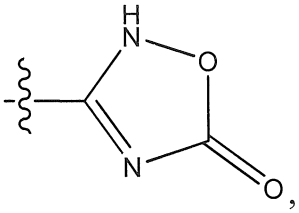
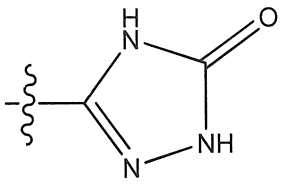
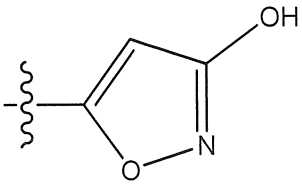
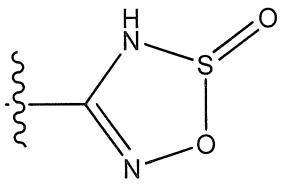
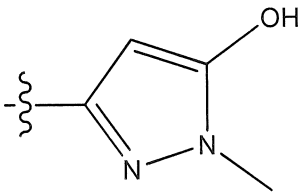
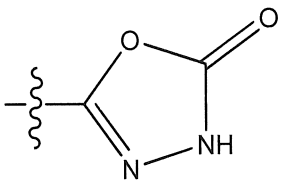
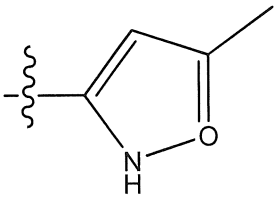
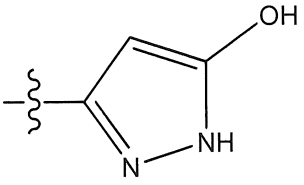
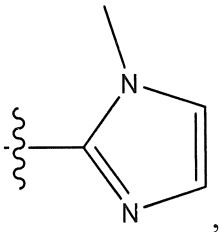
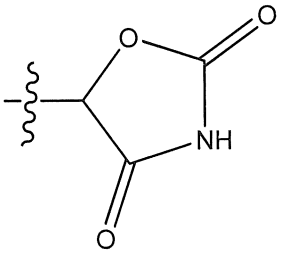
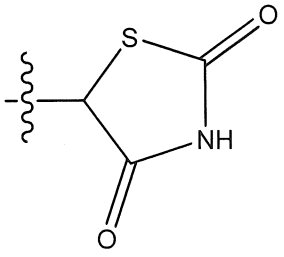
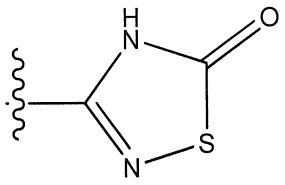
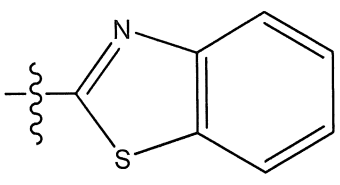
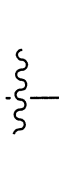
, và


nhóm bất kỳ trong số này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^x tùy theo hóa trị.

Các hợp chất được ưu tiên trong phạm vi của công thức I bao gồm các hợp chất, trong đó R^1 là nhóm có công thức



, hoặc dị vòng được chọn trong số các nhóm có công thức


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

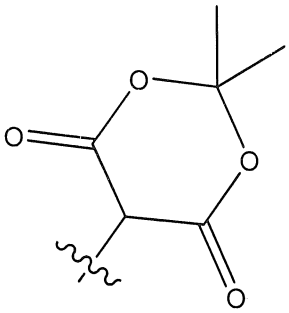
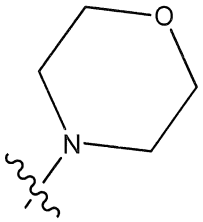
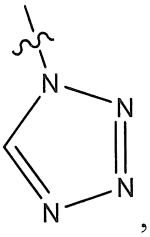
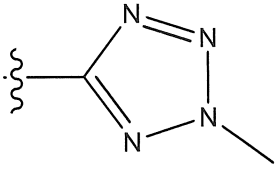
,

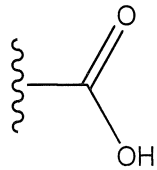
,

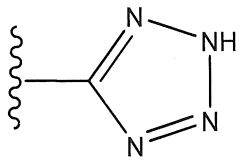
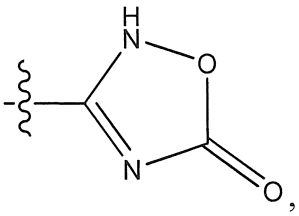
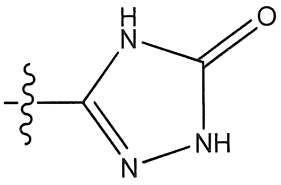
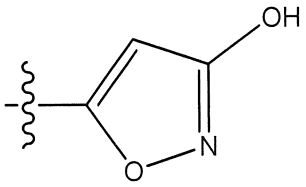
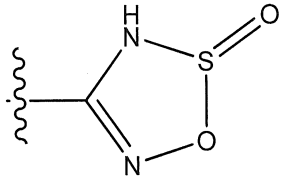
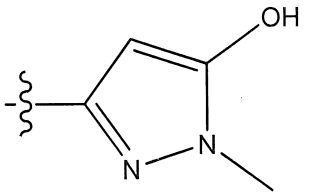
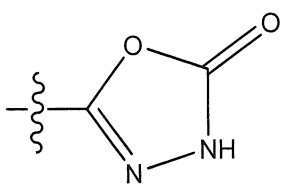
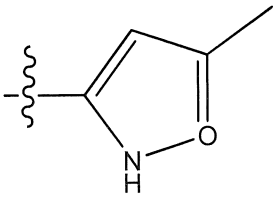
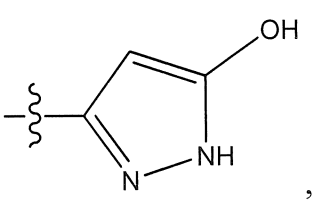
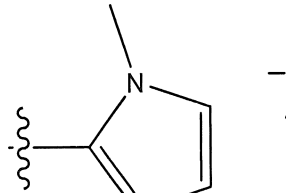
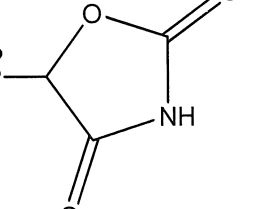
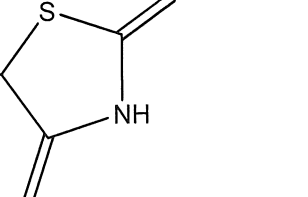
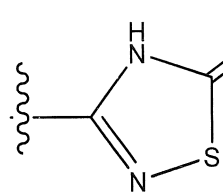
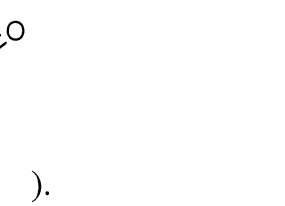
,

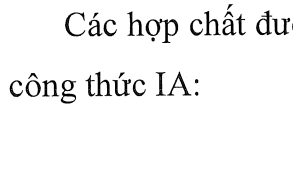
,

,

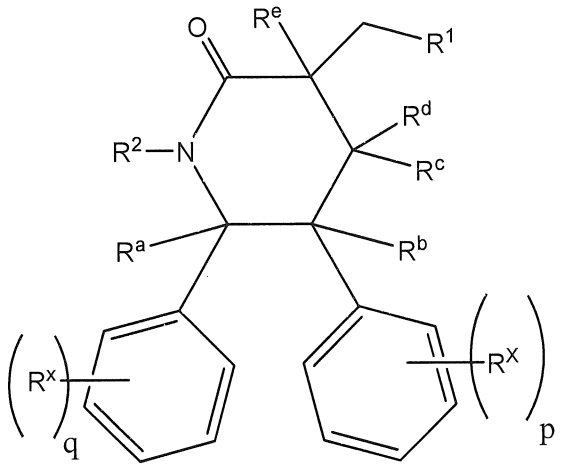
H_2O , , , và (được ưu tiên nhất là  , hoặc dị vòng được chọn trong số các nhóm có công thức



và).

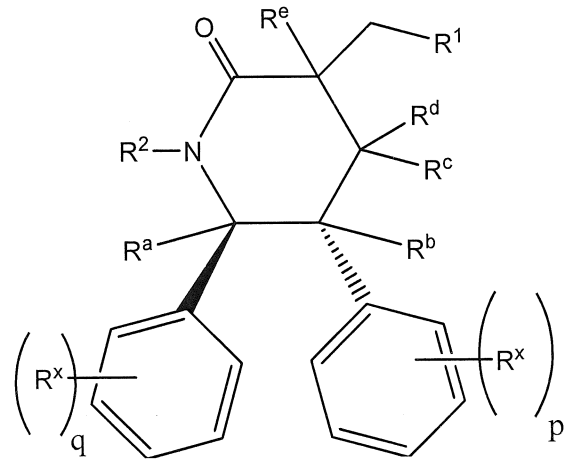
Các hợp chất được ưu tiên trong phạm vi của công thức I bao gồm các hợp chất có công thức IA:



IA

các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang và muối dược dụng của chúng, trong đó q và p độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3. Các hợp chất được ưu tiên có công thức IA bao gồm các hợp chất chứa các nhóm R^1 và R^2 được ưu tiên đã nêu trên.

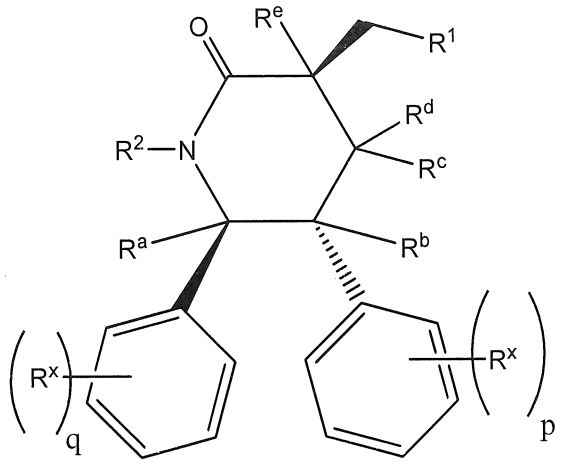
Các hợp chất được ưu tiên trong phạm vi của công thức I bao gồm các hợp chất có công thức IB:



IB

các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang và muối dược dụng của chúng, trong đó q và p độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3. Các hợp chất được ưu tiên có công thức IB bao gồm các hợp chất chứa các nhóm R^1 và R^2 được ưu tiên đã nêu trên

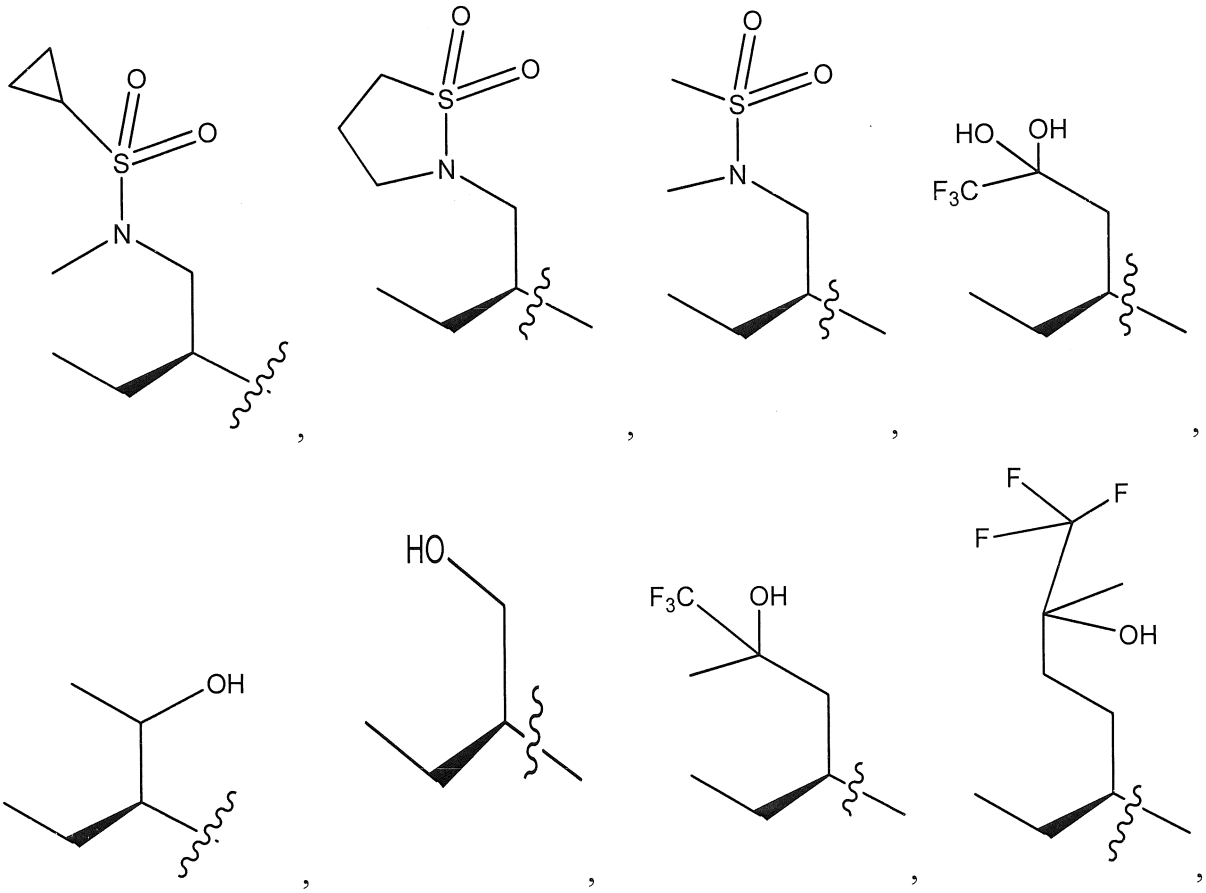
Các hợp chất được ưu tiên trong phạm vi của công thức I bao gồm các hợp chất có công thức IC:

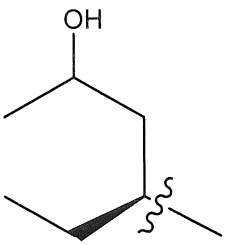


IC

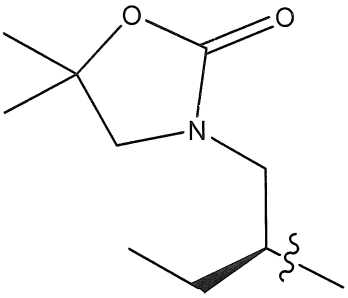
các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang và muối dược dụng của chúng, trong đó q và p độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3. Các hợp chất được ưu tiên có công thức IC bao gồm các hợp chất chứa các nhóm R^1 và R^2 được ưu tiên đã bộc lộ trong bản mô tả này.

Các hợp chất được ưu tiên trong phạm vi của các công thức IA, IB và IC còn bao gồm các hợp chất, trong đó R^2 được chọn trong số các công thức

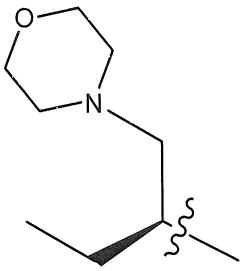



OH

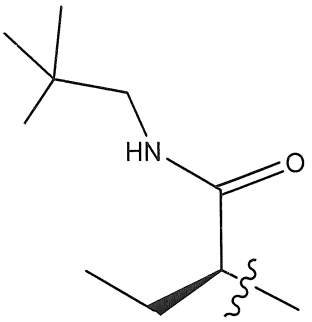
,


O
O
N

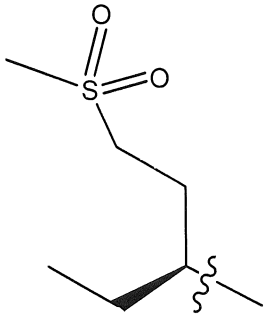
,


O
N

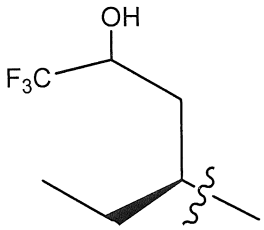
,


HN
O

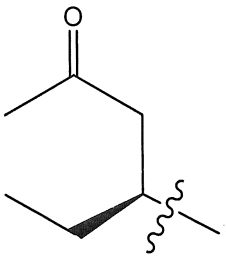
,


O
S
O

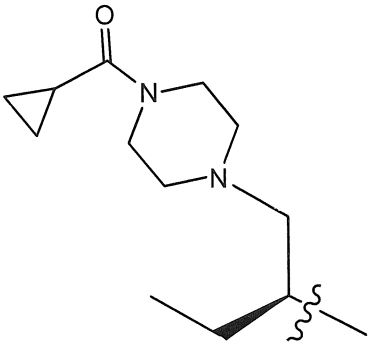
,


OH
F3C

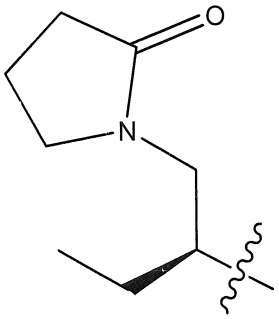
,


O

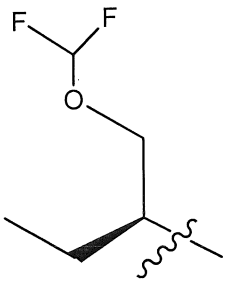
,


O
N
N

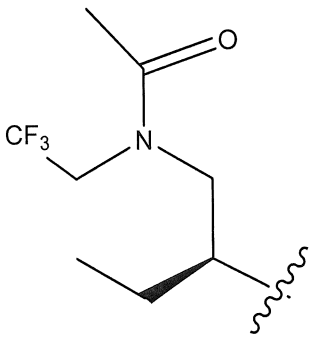
,


O
N

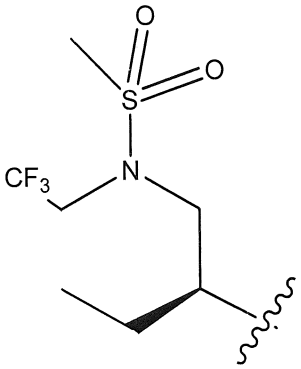
,


F
F
O

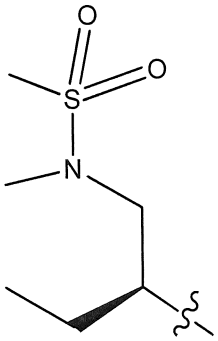
,


O
CF3
N

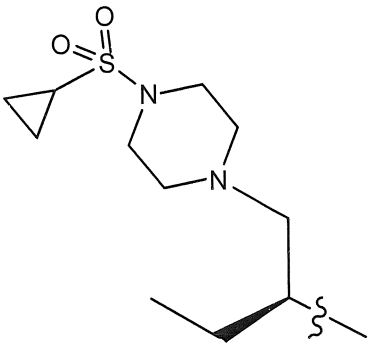
,


O
S
O
CF3
N

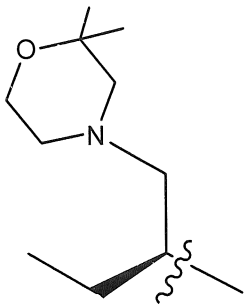
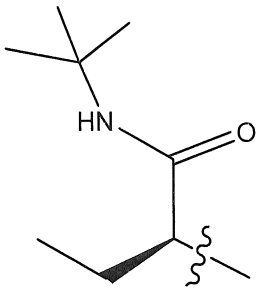
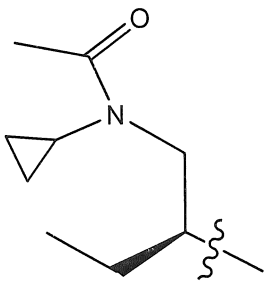
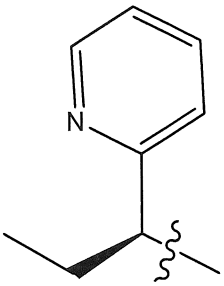
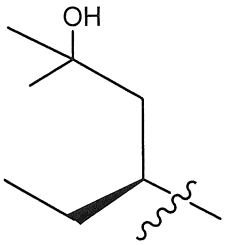
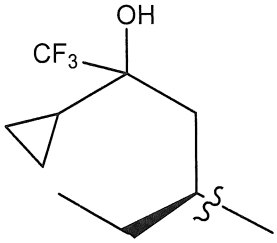
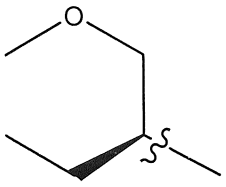
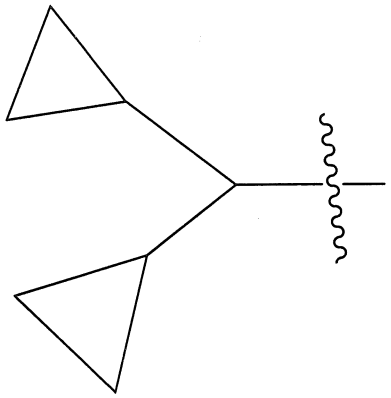
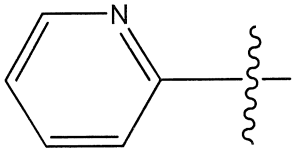
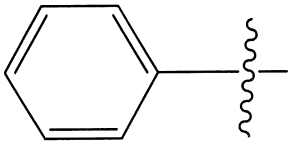
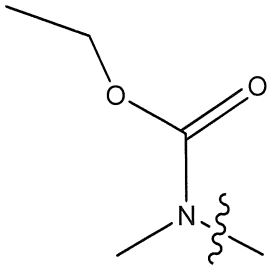
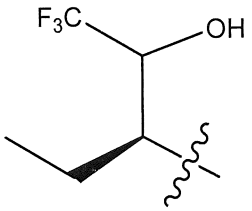
,


O
S
O
N

,

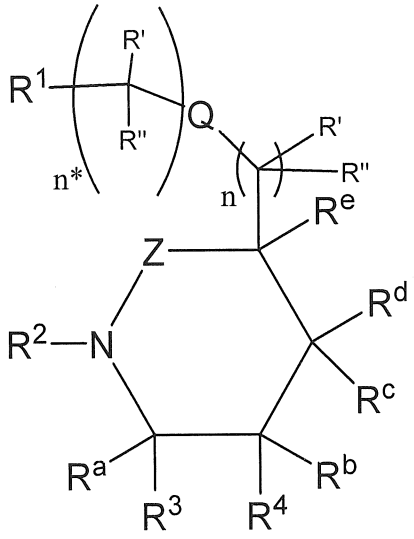

O
O
S
N
N

,

, và nhóm bất kỳ trong số này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^x tùy theo hóa trị.

Còn được bộc lộ ở đây theo khía cạnh A là các hợp chất có công thức I:



I

hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó:

Q là liên kết hoặc có thể tùy ý được chọn trong số O, NR^7 hoặc $S(O)_v$, trong đó n* là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 6;

Z là C=O hoặc $S(=O)_2$;

mỗi nhóm R^a độc lập được chọn trong số H, $(C_1\text{-}C_3)$alkyl, (halo)$(C_1\text{-}C_3)$alkyl, (hyđroxy)$(C_1\text{-}C_3)$alkyl, (alkoxy)$(C_1\text{-}C_3)$alkyl, hoặc xyano;

R^b là H, halo, $(C_1\text{-}C_3)$alkyl, (halo)$(C_1\text{-}C_3)$alkyl, (hyđroxy)$(C_1\text{-}C_3)$alkyl, (alkoxy)$(C_1\text{-}C_3)$alkyl, hoặc xyano;

R^c và R^d độc lập được chọn trong số H, halo, $(C_1\text{-}C_3)$alkyl, $(C_1\text{-}C_3)$alkoxy, (halo)$(C_1\text{-}C_3)$alkyl, (halo)$(C_1\text{-}C_3)$alkoxy, (alkoxy)$(C_1\text{-}C_3)$alkyl, hoặc (hyđroxy)$(C_1\text{-}C_3)$alkyl, hoặc R^c và R^d có thể tùy ý kết hợp để tạo ra hệ xycloalkyl vòng xoắn hoặc hệ nhân heteroxyclo;

R^e là

(a) H hoặc halo; hoặc

(b) $(C_1\text{-}C_8)$alkyl, $(C_3\text{-}C_8)$xycloalkyl, $(C_3\text{-}C_8)$heteroxyclo, xyano, halogen, hyđroxyl, $-OR^5$, NR^7R^8, hoặc heteroxycloalkyl, nhóm bất kỳ trong số này có thể tùy ý được thế bằng 1 hoặc nhiều nhóm R^x tùy theo hóa trị, hoặc R^e và nhóm bất kỳ trong số các nhóm R' hoặc R" có thể tùy ý kết hợp để tạo ra hệ xycloalkyl vòng xoắn hoặc hệ nhân heteroxyclo, hoặc R^d và nhóm bất kỳ trong số các nhóm R' hoặc R" có thể tùy ý

kết hợp để tạo ra hệ vòng xycloalkyl hoặc heteroxyclo đã được ngưng tụ, hoặc R^d và R^e có thể tùy ý kết hợp để tạo ra hệ vòng xycloalkyl hoặc heteroxyclo đã được ngưng tụ;

mỗi nhóm R' và R", lần lượt, độc lập là H, halo, $(C_1$-$C_3)$alkyl, $(C_1$-$C_3)$alkoxy, (-halo)$(C_1$-$C_3)$alkyl, (halo)$(C_1$-$C_3)$alkoxy, (alkoxy)$(C_1$-$C_3)$alkyl, (hyđroxy)$(C_1$-$C_3)$alkyl, -S-$(C_1$-$C_3)$alkyl, C(O)$(C_1$-$C_3)$alkyl, $-NR^7R^8$, hoặc hyđroxyl, hoặc R' và R" liên kết với cùng nguyên tử cacbon có thể tùy ý kết hợp để tạo ra =O, hoặc R' và R" liên kết với cùng nguyên tử cacbon có thể tùy ý kết hợp để tạo ra hệ vòng xoắn xycloalkyl hoặc heteroxyclo đã được ngưng tụ;

R^1 là

(a) –COOH, $-C(O)OR^{10}$, –C(O)NHOH, $-C(O)NH-NH_2$, $-C(O)NHS(O)_2R^{10}$, $-S(O)_2NHC(O)R^{10}$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-NR^7C(O)R^{10}$, $-NR^7C(O)OR^5$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NR^7S(O)_2R^{10}$, '$-NR^7C(O)$ NR^7R^8, $-S(O)_vR^{10}$, hyđroxylalkyl, -xyclopropyl-COOH, hoặc CN; hoặc

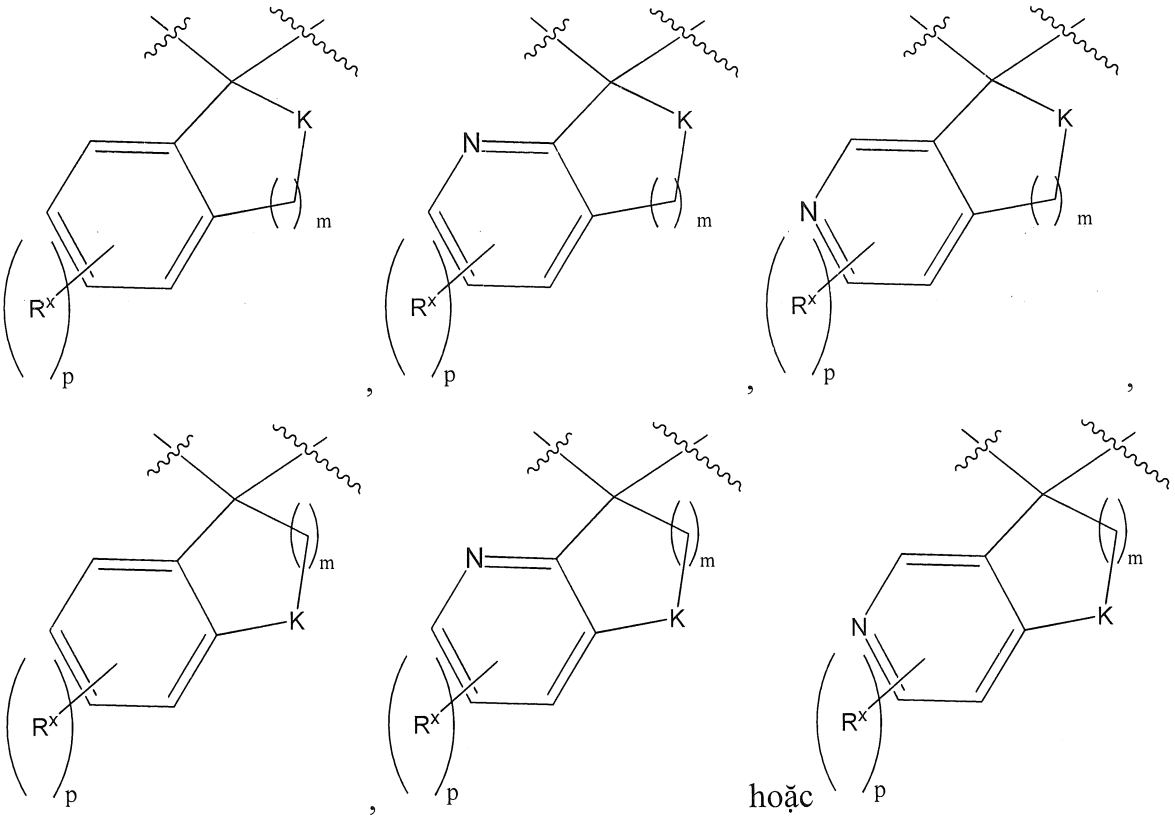
(b) heteroaryl hoặc heteroxyclo, từng nhóm trong số này có thể tùy ý được thế một cách độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm R^x tùy theo hóa trị;

R^2 là

(a) $-NR^7R^8$, $NR^7C(O)OR^{10}$, $NR^7C(O)NR^7R^{10}$, hoặc $-C(R^a)R^5R^6$; hoặc

(b) aryl, heteroaryl, xycloalkyl, hoặc heteroxyclo, nhóm bất kỳ trong số này có thể tùy ý được thế một cách độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm R^x tùy theo hóa trị;

R^3 và R^4 độc lập là aryl hoặc heteroaryl, từng nhóm trong số này có thể tùy ý được thế một cách độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm R^x tùy theo hóa trị, hoặc riêng từng nhóm R^3 và R^a cùng với nhân nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, hoặc R^4 và R^b cùng với nhân nguyên tử cacbon mà cả hai đều gắn vào có thể tùy ý kết hợp để tạo ra hệ vòng xoắn hai vòng đã được ngưng tụ được chọn trong số



trong đó K là –O-, -NR^7-, hoặc –C(=O)NR^7-;

mỗi nhóm R^5 và R^6 lần lượt được chọn một cách độc lập trong số

(a) H hoặc CN;

(b) -(alkylen)$_t$ –OH, -(alkylen)$_t$ –OR^9, -(alkylen)$_t$ –SR^9, -(alkylen)$_t$ –$NR^{10}R^{11}$, -(alkylen)$_t$-C(O)R^9, -(alkylen)$_t$ –C(O)OR^9, -(alkylen)$_t$ –OC(O)R^9, -(alkylen)$_t$ –S(O)$_v R^9$, -(alkylen)$_t$-NHS(O)$_2R^{10}$, -(alkylen)$_t$-N(R^{11})S(O)$_2R^{10}$, -(alkylen)$_t$-S(O)$_2NR^{10}R^{11}$, –NR^{10}C(O)R^9, -C(O)$NR^{10}R^{11}$, -NR^{10}S(O)$_2R^9$, S(O)$_2NR^{10}$, hoặc NR^{10}C(O)$NR^{10}R^{11}$; hoặc

(c) haloalkyl, haloalkoxy, C_{1-6}-alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}-alkynyl, C_{3-8}-xycloalkyl, (C_{3-8}-xycloalkyl)(C_{1-3}alkyl), C_{4-8}-xycloalkenyl, aryl, aryl(C_{1-3}-alkyl), heteroaryl, heteroaryl (C_{1-3}-alkyl), heteroxyclo hoặc heteroxyclo(C_{1-3}-alkyl), nhóm bất kỳ trong số này có thể tùy ý được thế một cách độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm R^x tùy theo hóa trị;

mỗi nhóm R^7 và R^8 lần lượt được chọn một cách độc lập trong số H, xyano, -O C_{1-6}-alkyl, C_{1-6}-alkyl, halo(C_{1-6})-alkyl, xycloalkyl, C_{2-6}-alkenyl, C_{2-6}-alkynyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclo, arylalkyl, heteroarylalkyl, heteroxyclo(C_{1-10}alkyl), hoặc (C_{3-8}-

xycloalkyl)(C_{1-3}alkyl), nhóm bất kỳ trong số này có thể tùy ý được thế tùy theo hóa trị bằng một hoặc nhiều R^x, hoặc R^7 và R^8 có thể kết hợp để tạo ra nhân C_4-C_8-heteroxyclo tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^x;

R^9 là haloalkyl, haloalkoxy, C_{1-6}-alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}-alkynyl, C_{3-8}-xycloalkyl, (C_{3-8}-xycloalkyl)(C_{1-3}alkyl), C_{4-8}-xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclo, nhóm bất kỳ trong số này có thể tùy ý được thế một cách độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm R^x tùy theo hóa trị;

mỗi nhóm R^{10} và R^{11} lần lượt được chọn một cách độc lập trong số H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclo, arylalkyl, heteroarylalkyl, heteroxycloalkyl, hoặc xycloalkylalkyl, nhóm bất kỳ trong số này có thể tùy ý được thế tùy theo hóa trị bằng một hoặc nhiều R^x, hoặc R^{10} và R^{11} có thể kết hợp để tạo ra nhân heteroxyclo tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^x;

mỗi nhóm R^x độc lập là, đoteri, halo, xyano, nitro, oxo, alkyl, haloalkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxyclo, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycloalkyl, -(alkylen)$_t$-OR^*, -(alkylen)$_t$-$S(O)_vR^*$, -(alkylen)$_t$-NR^+R^{++}, -(alkylen)$_t$-$C(=O)R^*$, -(alkylen)$_t$-$C(=S)R^*$, -(alkylen)$_t$-$C(=O)OR^*$, -(alkylen)$_t$-$OC(=O)R^*$, -(alkylen)$_t$-$C(=S)OR^*$, —(alkylen)$_t$-$C(=O)NR^+R^{++}$, -(alkylen)$_t$-$C(=S)NR^+R^{++}$, -(alkylen)$_t$-$N(R^+)C(=O)NR^+R^{++}$, -(alkylen)$_t$-$N(R^+)C(=S)NR^+R^{++}$, -(alkylen)$_t$-$N(R^+)C(=O)R^*$, -(alkylen)$_t$-$N(R^+)C(=S)R^*$, -(alkylen)$_t$-$OC(=O)NR^+R^{++}$, -(alkylen)$_t$-$OC(=S)NR^+R^{++}$, -(alkylen)$_t$-$SO_2NR^+R^{++}$, -(alkylen)$_t$-$N(R^+)SO_2R^*$, -(alkylen)$_t$-$N(R^+)SO_2NR^+R^{++}$, -(alkylen)$_t$-$N(R^+)C(=O)OR^*$, -(-alkylen)$_t$-$N(R^+)C(=S)OR^*$, hoặc -(alkylen)$_t$-$N(R^+)SO_2R^*$, trong đó các nhóm alkyl, haloalkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxyclo, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, và heteroxycloalkyl còn có thể được thế một cách độc lập bằng một hoặc nhiều halo, xyano, oxo, -(alkylen)$_t$-OR^*, -(alkylen)$_t$-$S(O)_vR^*$, -(alkylen)$_t$-NR^+R^{++}, -(alkylen)$_t$-$C(=O)R^*$, -(alkylen)$_t$-$C(=S)R^*$, -(alkylen)$_t$-$C(=O)OR^*$, -(alkylen)$_t$-$OC(=O)R^*$, -(alkylen)$_t$-$C(=S)OR^*$, —(alkylen)$_t$-$C(=O)NR^+R^{++}$, -(alkylen)$_t$-$C(=S)NR^+R^{++}$, -(alkylen)$_t$-$N(R^+)C(=O)NR^+R^{++}$, -(alkylen)$_t$-$N(R^+)C(=S)NR^+R^{++}$, -(alkylen)$_t$-$N(R^+)C(=O)R^*$, -(alkylen)$_t$-$N(R^+)C(=S)R^*$, -(alkylen)$_t$-$OC(=O)NR^+R^{++}$, -(alkylen)$_t$-$OC(=S)NR^+R^{++}$, -(alkylen)$_t$-$SO_2NR^+R^{++}$, -(alkylen)$_t$-$N(R^+)SO_2R^*$, -(alkylen)$_t$-$N(R^+)SO_2NR^+R^{++}$, -(alkylen)$_t$-$N(R^+)C(=O)OR^*$, -(alkylen)$_t$-$N(R^+)C$ (=S)OR^*, hoặc -(alkylen)$_t$-$N(R^+)SO_2R^*$;

R* là H, haloalkyl, haloalkoxy, C_{1-6}-alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}-alkynyl, C_{3-8}-xycloalkyl, C_{4-8}-xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclo;

R^+ và R^{++} độc lập là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclo, arylalkyl, heteroarylalkyl, heteroxycloalkyl, hoặc xycloalkylalkyl, hoặc R^+ và R^{++} liên kết với cùng nguyên tử nitơ có thể tùy ý kết hợp để tạo ra hệ nhân heteroxyclo;

m bằng 1, 2 hoặc 3;

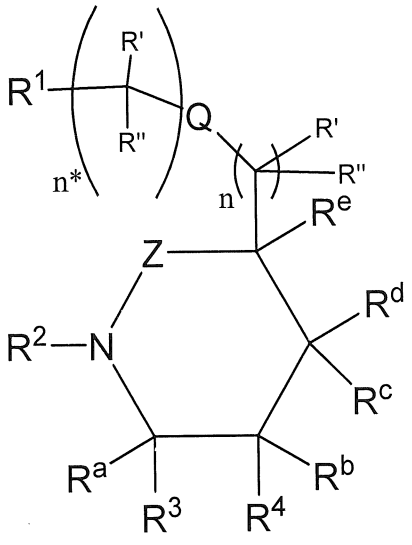
n và n* được chọn độc lập trong số 0 hoặc là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 6;

p bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

mỗi t độc lập bằng 0 hoặc là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 6; và

mỗi v độc lập bằng 0, 1 hoặc 2.

Theo khía cạnh khác, khía cạnh AA, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức I:



I

hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó:

Q là liên kết hoặc có thể tùy ý được chọn trong số O, NR^7 hoặc $S(O)_v$, trong đó n* là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 6;

Z là C=O hoặc $S(=O)_2$;

mỗi nhóm R^a độc lập được chọn trong số H, (C_1-C_3)alkyl, (halo)(C_1-C_3)alkyl, (hyđroxy)(C_1-C_3)alkyl, (alkoxy)(C_1-C_3)alkyl, hoặc xyano;

R^b là H, halo, (C_1-C_3)alkyl, (halo)(C_1-C_3)alkyl, (hyđroxy)(C_1-C_3)alkyl, (alkoxy)(C_1-C_3)alkyl, hoặc xyano;

R^c và R^d độc lập được chọn trong số H, halo, (C_1-C_3)alkyl, (C_1-C_3)alkoxy, (halo)(C_1-C_3)alkyl, (halo)(C_1-C_3)alkoxy, (alkoxy)(C_1-C_3)alkyl, hoặc (hyđroxy)(C_1-C_3)alkyl, hoặc R^c và R^d có thể tùy ý kết hợp để tạo ra hệ xycloalkyl vòng xoắn hoặc hệ nhân heteroxyclo;

R^e là

(a) H hoặc halo; hoặc

(b) (C_1-C_8)alkyl, (C_3-C_8)xycloalkyl, (C_3-C_8)heteroxyclo, xyano, halogen, hyđroxyl, $-OR^5$, NR^7R^8, hoặc heteroxycloalkyl, nhóm bất kỳ trong số này có thể tùy ý được thế bằng 1 hoặc nhiều nhóm R^x tùy theo hóa trị, hoặc R^e và nhóm bất kỳ trong số các nhóm R' hoặc R" có thể tùy ý kết hợp để tạo ra hệ xycloalkyl vòng xoắn hoặc hệ nhân heteroxyclo, hoặc R^d và nhóm bất kỳ trong số các nhóm R' hoặc R" có thể tùy ý kết hợp để tạo ra hệ vòng xycloalkyl hoặc heteroxyclo đã được ngưng tụ, hoặc R^d và R^e có thể tùy ý kết hợp để tạo ra hệ vòng xycloalkyl hoặc heteroxyclo đã được ngưng tụ;

mỗi nhóm R' và R", lần lượt, độc lập là H, halo, (C_1-C_3)alkyl, (C_1-C_3)alkoxy, (-halo)(C_1-C_3)alkyl, (halo)(C_1-C_3)alkoxy, (alkoxy)(C_1-C_3)alkyl, (hyđroxy)(C_1-C_3)alkyl, -S-(C_1-C_3)alkyl, C(O)(C_1-C_3)alkyl, $-NR^7R^8$, hoặc hyđroxyl, hoặc R' và R" liên kết với cùng nguyên tử cacbon có thể tùy ý kết hợp để tạo ra =O, hoặc R' và R" liên kết với cùng nguyên tử cacbon có thể tùy ý kết hợp để tạo ra hệ vòng xoắn xycloalkyl hoặc heteroxyclo đã được ngưng tụ;

R^1 là

(a) –COOH, $–C(O)OR^{10}$, –C(O)NHOH, $–C(O)NH-NH_2$, $-C(O)NHS(O)_2R^{10}$, $-S(O)_2NHC(O)R^{10}$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-NR^7C(O)R^{10}$, $–NR^7C(O)OR^5$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NR^7S(O)_2R^{10}$, $-NR^7C(O)\ NR^7R^8$, $-S(O)_vR^{10}$, hyđroxylalkyl, -xyclopropyl-COOH, hoặc CN; hoặc

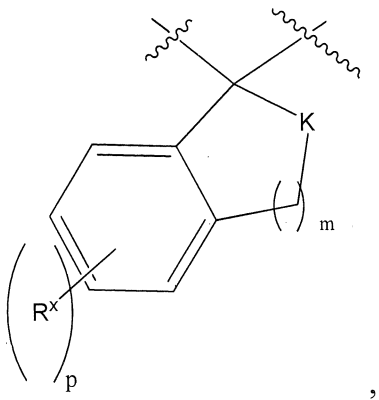
(b) từng nhóm heteroaryl hoặc heteroxyclo, trong số này có thể tùy ý được thế một cách độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm R^x tùy theo hóa trị;

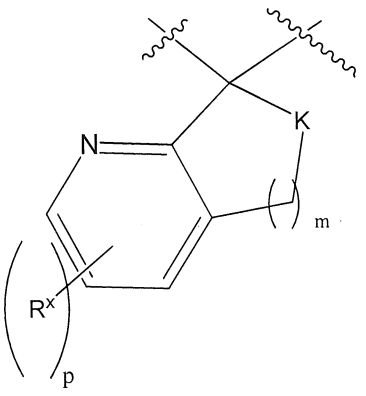
R^2 là

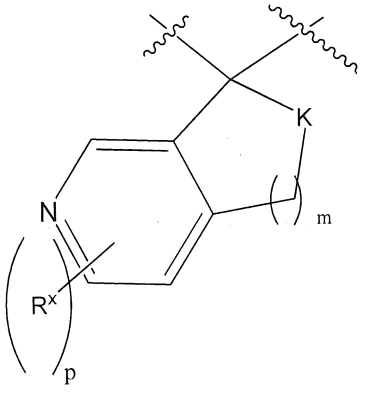
(a) $–NR^7R^8$, $NR^7C(O)OR^{10}$, $NR^7C(O)NR^7R^{10}$, hoặc $–C(R^a)R^5R^6$; hoặc

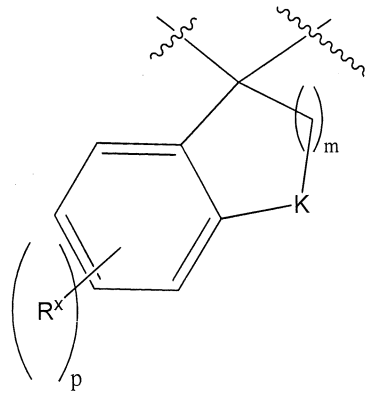
(b) aryl, heteroaryl, xycloalkyl, hoặc heteroxyclo, nhóm bất kỳ trong số này có thể tùy ý được thế một cách độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm R^x tùy theo hóa trị;

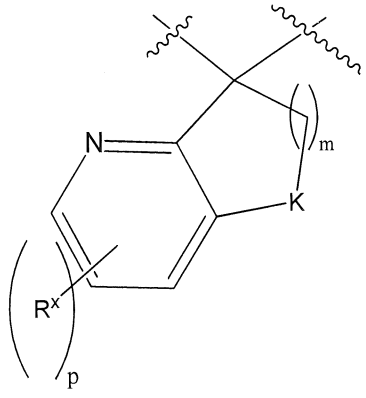
R^3 và R^4 độc lập là aryl hoặc heteroaryl, từng nhóm trong số này có thể tùy ý được thế một cách độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm R^x tùy theo hóa trị, hoặc riêng từng nhóm R^3 và R^a cùng với nhân nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, hoặc R^4 và R^b cùng với nhân nguyên tử cacbon mà cả hai đều gắn vào có thể tùy ý kết hợp để tạo ra hệ vòng xoắn hai vòng đã được ngưng tụ được chọn trong số các nhóm có công thức

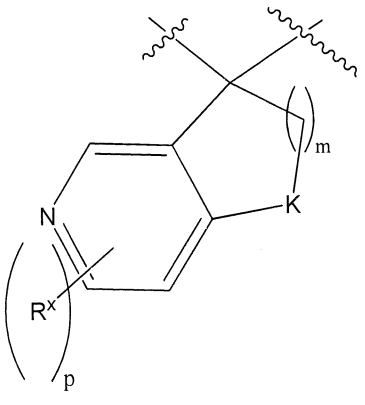


,


,


,


,


hoặc


trong đó K là –O-, $-NR^7-$, hoặc $–C(=O)NR^7-$;

mỗi nhóm R^5 và R^6 lần lượt được chọn một cách độc lập trong số

(a) H hoặc CN;

(b) -(alkylen)$_t$ –OH, -(alkylen)$_t$ –OR^9, -(alkylen)$_t$ –SR^9, -(alkylen)$_t$ –NR^{10}R^{11}, -(alkylen)$_t$-C(O)R^9, -(alkylen)$_t$ –C(O)OR^9, -(alkylen)$_t$ –OC(O)R^9, -(alkylen)$_t$ –S(O)$_v$R^9, -(alkylen)$_t$-NHS(O)$_2$R^{10}, -(alkylen)$_t$-N(R^{11})S(O)$_2$R^{10}, -(alkylen)$_t$-S(O)$_2$NR^{10}R^{11}, -(alkylen)$_t$-N(R^{11})S(O)$_2$NR^{10}R^{11}, –NR^{10}C(O)R^9, -C(O)NR^{10}R^{11}, -NR^{10}S(O)$_2$R^9, S(O)$_2$NR^{10}, hoặc NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}; hoặc

(c) haloalkyl, haloalkoxy, C$_{1-6}$-alkyl, C$_{2-6}$alkenyl, C$_{2-6}$-alkynyl, C$_{3-8}$-xycloalkyl, (C$_{3-8}$-xycloalkyl)(C$_{1-3}$alkyl), C$_{4-8}$-xycloalkenyl, aryl, aryl(C$_{1-3}$-alkyl), heteroaryl, heteroaryl (C$_{1-3}$-alkyl), heteroxyclo hoặc heteroxyclo(C$_{1-3}$-alkyl), nhóm bất kỳ trong số này có thể tùy ý được thế một cách độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm R^x tùy theo hóa trị;

mỗi nhóm R^7 và R^8 lần lượt được chọn một cách độc lập trong số H, xyano, -O C$_{1-6}$-alkyl, C$_{1-6}$-alkyl, halo(C$_{1-6}$)-alkyl, xycloalkyl, C$_{2-6}$-alkenyl, C$_{2-6}$-alkynyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclo, arylalkyl, heteroarylalkyl, heteroxyclo(C$_{1-10}$alkyl), hoặc (C$_{3-8}$-xycloalkyl)(C$_{1-3}$alkyl), nhóm bất kỳ trong số này có thể tùy ý được thế tùy theo hóa trị bằng một hoặc nhiều R^x, hoặc R^7 và R^8 có thể kết hợp để tạo ra nhân C$_4$-C$_8$-heteroxyclo tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^x;

R^9 là haloalkyl, haloalkoxy, C$_{1-6}$-alkyl, C$_{2-6}$alkenyl, C$_{2-6}$-alkynyl, C$_{3-8}$-xycloalkyl, (C$_{3-8}$-xycloalkyl)(C$_{1-3}$alkyl), C$_{4-8}$-xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclo, hoặc heteroxycloalkyl, nhóm bất kỳ trong số này có thể tùy ý được thế một cách độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm R^x tùy theo hóa trị;

mỗi nhóm R^{10} và R^{11} lần lượt được chọn một cách độc lập trong số H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclo, arylalkyl, heteroarylalkyl, heteroxycloalkyl, hoặc xycloalkylalkyl, nhóm bất kỳ trong số này có thể tùy ý được thế tùy theo hóa trị bằng một hoặc nhiều R^x, hoặc R^{10} và R^{11} có thể kết hợp để tạo ra nhân heteroxyclo tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^x;

mỗi nhóm R^x độc lập là, đoteri, halo, xyano, nitro, oxo, alkyl, haloalkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxyclo, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycloalkyl, -(alkylen)$_t$-OR*, -(alkylen)$_t$-S(O)$_v$R*, -(alkylen)$_t$-NR$^+$R^{++}, -(alkylen)$_t$-C(=O)R*, -(alkylen)$_t$-C(=S)R*, -(alkylen)$_t$-C(=O)OR*, -(alkylen)$_t$-OC(=O)R*, -(alkylen)$_t$-C(=S)OR*, —(alkylen)$_t$-C(=O)NR$^+$R^{++}, -(alkylen)$_t$-C(=S)NR$^+$R^{++}, -(alkylen)$_t$-N(R$^+$) C(=O)NR$^+$R^{++},

-(alkylen)$_t$-N(R^+)C(=S)NR^+R^{++}, -(alkylen)$_t$-N(R^+)C(=O)R^*, -(alkylen)$_t$-N(R^+) C(=S)R^*, -(alkylen)$_t$-OC(=O)NR^+R^{++}, -(alkylen)$_t$-OC(=S)NR^+R^{++}, -(alkylen)$_t$-SO_2NR^+R^{++}, -(alkylen)$_t$-N(R^+)SO_2R^*, -(alkylen)$_t$-N(R^+)SO_2NR^+R^{++}, -(alkylen)$_t$-N(R^+)C(=O)OR^*, -(alkylen) $_t$-N(R^+)C(=S)OR^*, hoặc -(alkylen)$_t$-N(R^+)SO_2R^*, trong đó các nhóm alkyl, haloalkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxyclo, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, và heteroxycloalkyl còn có thể được thế một cách độc lập bằng một hoặc nhiều halo, xyano, oxo, -(alkylen)$_t$-OR^*, -(alkylen)$_t$-S(O)$_v$$R^*$, -(alkylen)$_t$-N$R^+R^{++}$, -(alkylen)$_t$-C (=O)$R^*$, -(alkylen)$_t$-C(=S)$R^*$, -(alkylen)$_t$-C(=O)O$R^*$, -(alkylen)$_t$-OC(=O)$R^*$, -(alkylen)$_t$-C(=S) O$R^*$, —(alkylen)$_t$-C(=O)N$R^+R^{++}$, -(alkylen)$_t$-C(=S)N$R^+R^{++}$, -(alkylen)$_t$-N($R^+$)C(=O)N$R^+R^{++}$, -(alkylen)$_t$-N($R^+$)C(=S)N$R^+R^{++}$, -(alkylen)$_t$-N($R^+$)C(=O)$R^*$, -(alkylen)$_t$-N($R^+$)C(=S)$R^*$, -(alkylen)$_t$-OC(=O)N$R^+R^{++}$, -(alkylen)$_t$-OC(=S)N$R^+R^{++}$, -(alkylen)$_t$-$SO_2NR^+R^{++}$, -(alkylen)$_t$-N($R^+$)$SO_2R^*$, -(alkylen)$_t$-N($R^+$)$SO_2NR^+R^{++}$, -(alkylen)$_t$-N($R^+$)C(=O)O$R^*$, -(alkylen)$_t$-N($R^+$)C(=S)O$R^*$, hoặc -(alkylen)$_t$-N($R^+$)$SO_2R^*$;

R* là H, haloalkyl, haloalkoxy, C_{1-6}-alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}-alkynyl, C_{3-8}-xycloalkyl, C_{4-8}-xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclo;

R^+ và R^{++} độc lập là H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclo, arylalkyl, heteroarylalkyl, heteroxycloalkyl, hoặc xycloalkylalkyl, hoặc R^+ và R^{++} liên kết với cùng nguyên tử nitơ có thể tùy ý kết hợp để tạo ra hệ nhân heteroxyclo;

m bằng 1, 2 hoặc 3;

n và n* được chọn độc lập trong số 0 hoặc là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 6;

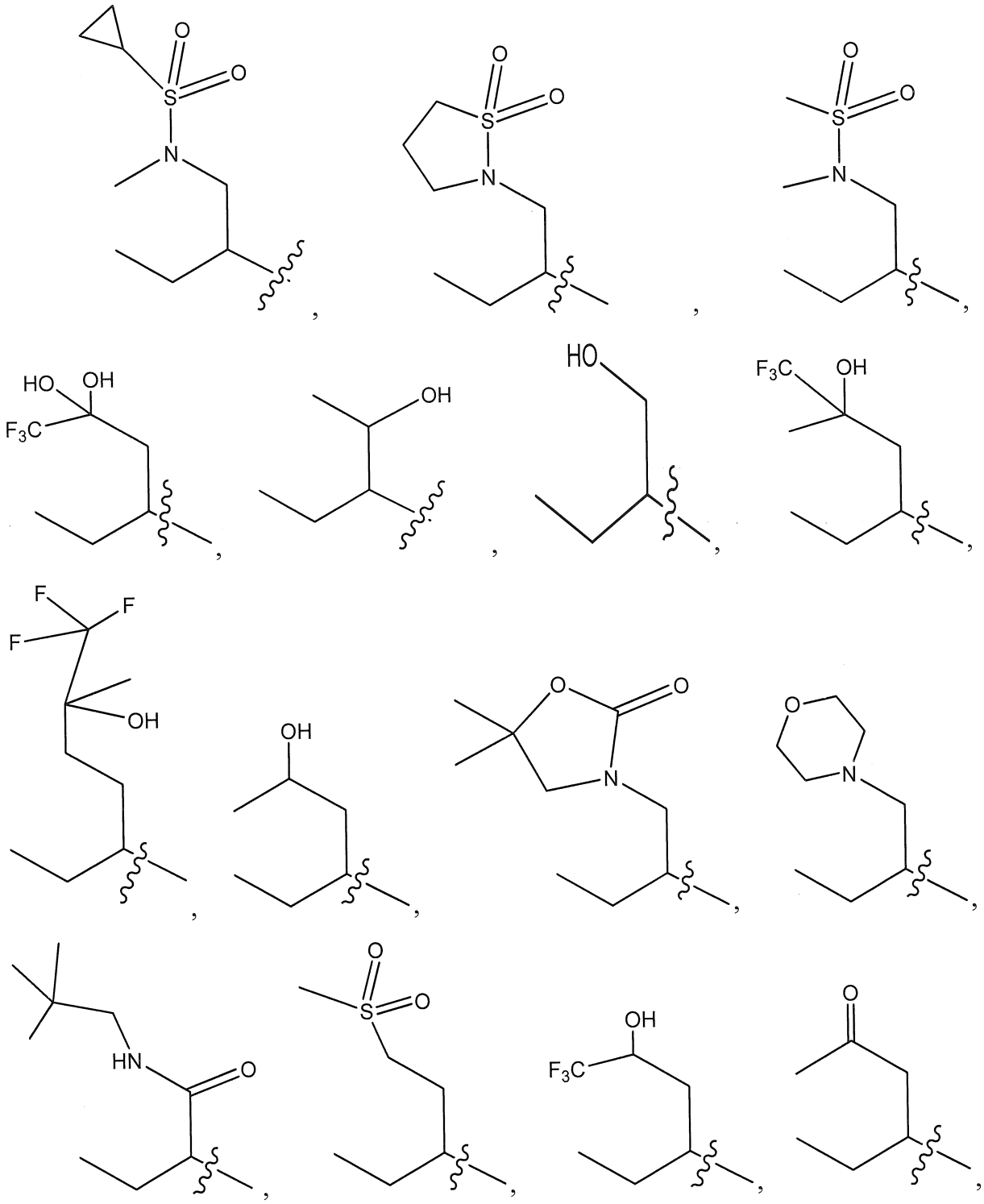
p bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

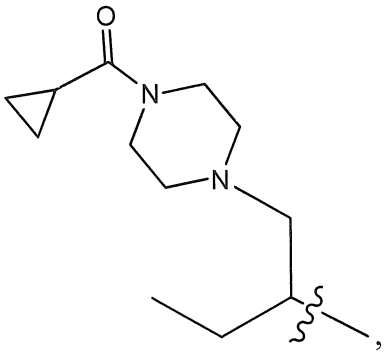
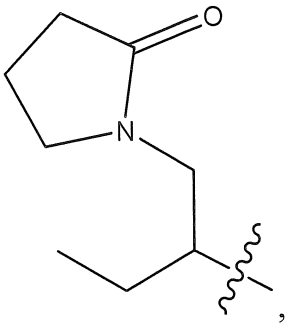
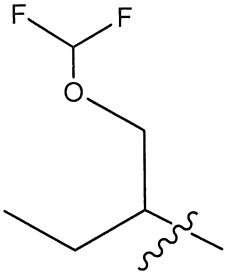
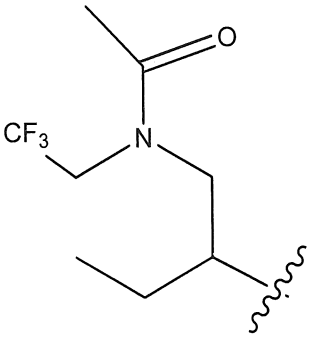
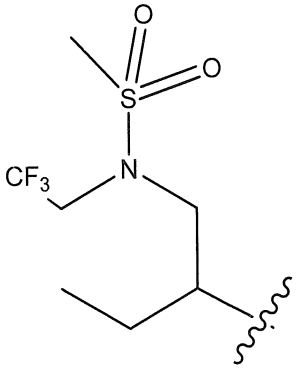
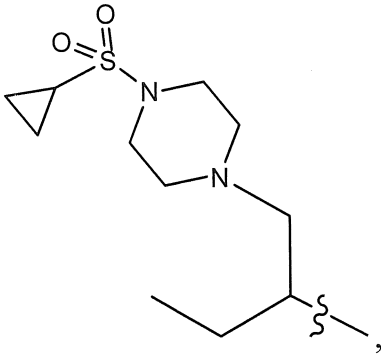
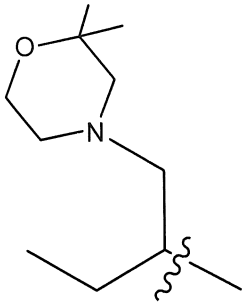
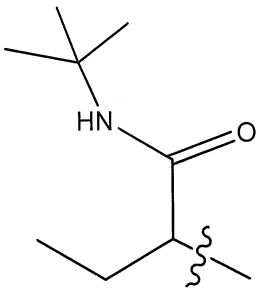
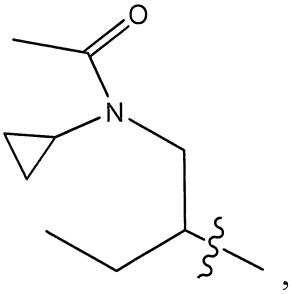
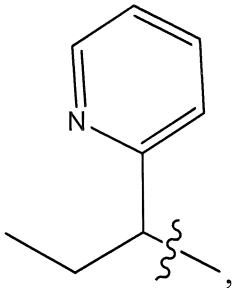
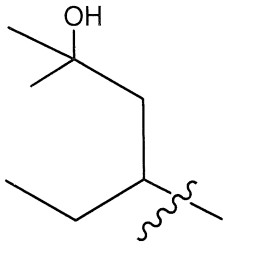
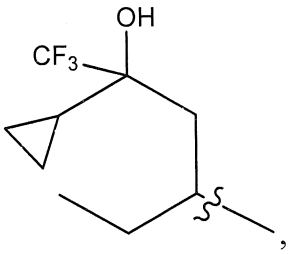
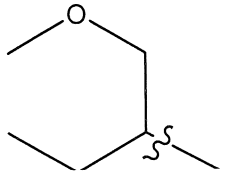
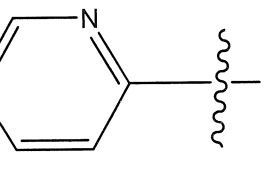
mỗi t độc lập bằng 0 hoặc là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 6; và

mỗi v độc lập bằng 0, 1 hoặc 2.

Theo phương án khác, phương án 2, về các hợp chất theo Khía cạnh A hoặc AA, hoặc muối dược dụng của chúng, R^2 là –C(H)R^5R^6, –NR^7R^8, phenyl hoặc pyriđin, trong đó phenyl hoặc pyriđyl này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^x tùy theo hóa trị.

Theo phương án khác, phương án 3, về các hợp chất theo Khía cạnh A hoặc AA, hoặc muối dược dụng của chúng, R^2 được chọn trong số các nhóm có công thức




,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

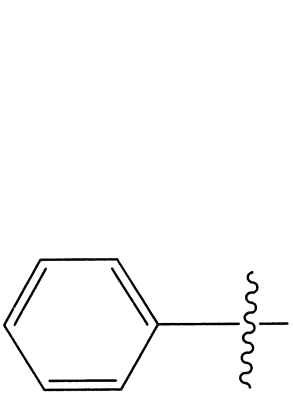
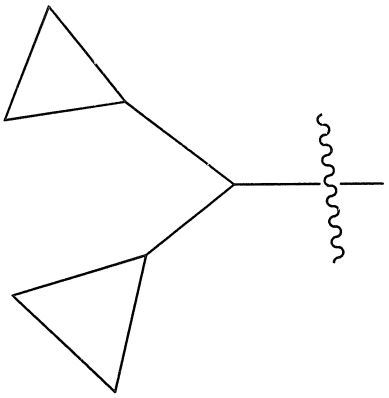
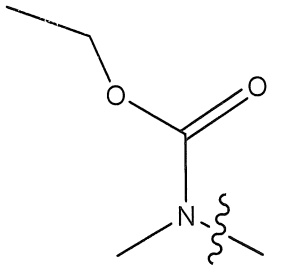
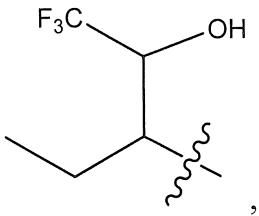
,

,

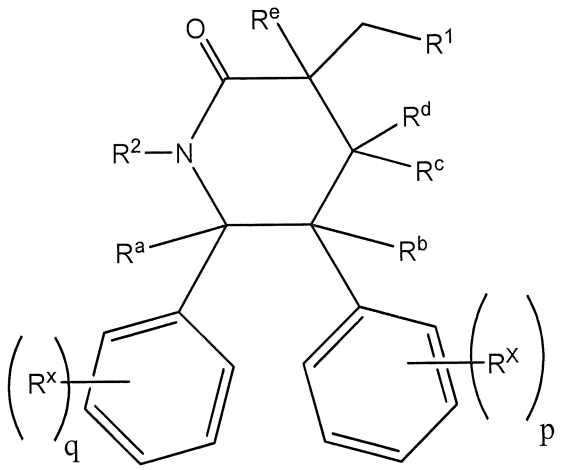
,

,

,


,

,

, hoặc

, nhóm bất kỳ trong số này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^x tùy theo hóa trị.

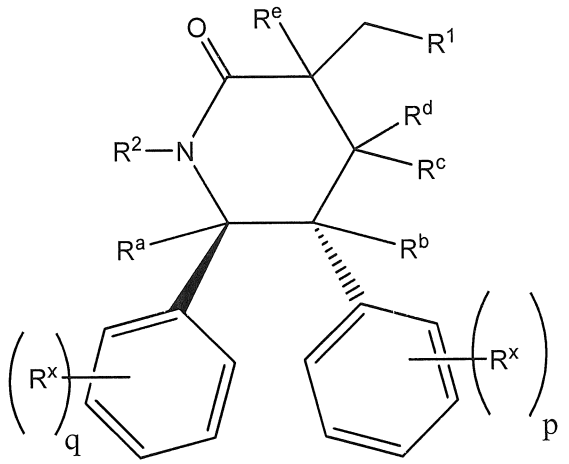
Theo phương án khác, phương án 4, các hợp chất theo Khía cạnh A hoặc AA có công thức cấu tạo IA



IA

hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó q và p độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3.

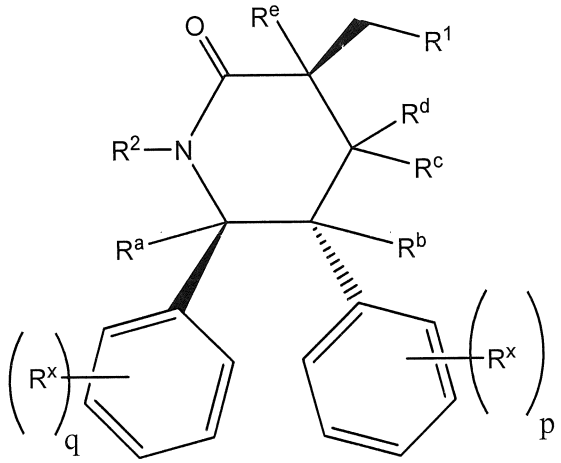
Theo phương án khác, phương án 5, các hợp chất theo Khía cạnh A hoặc AA có công thức cấu tạo IB



IB

hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó q và p độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3.

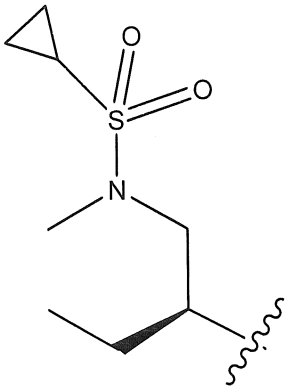
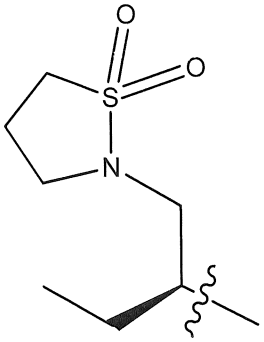
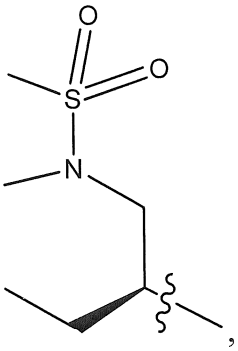
Theo phương án khác, phương án 6, các hợp chất theo Khía cạnh A hoặc AA có công thức cấu tạo IC

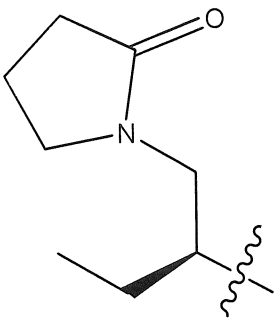
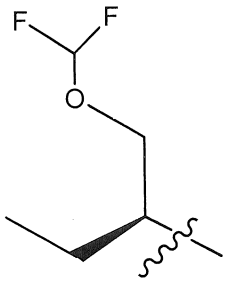
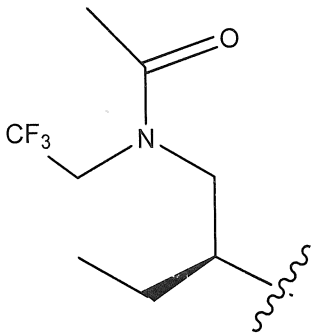
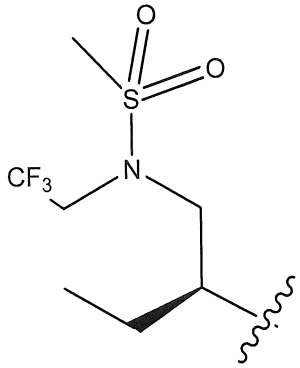
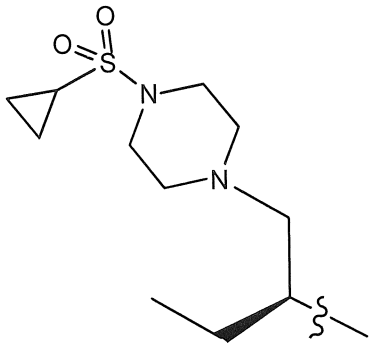
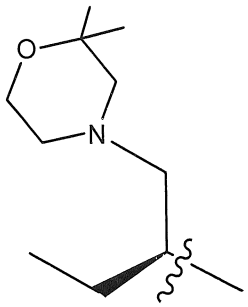
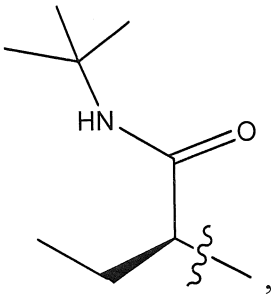
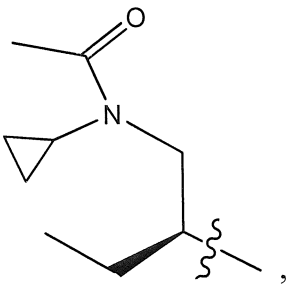
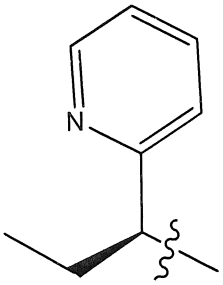
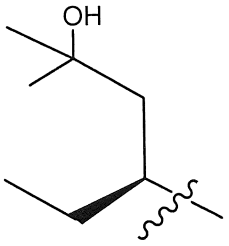
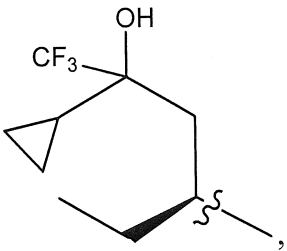
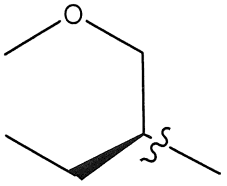
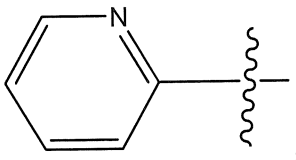
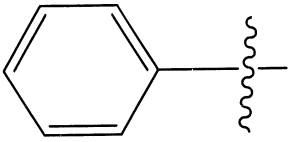
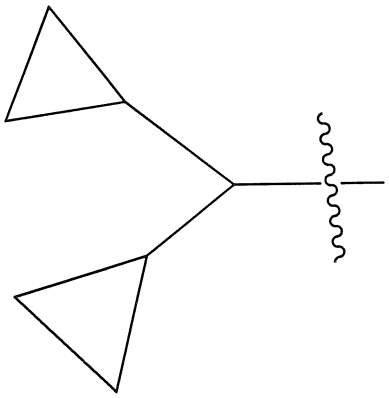
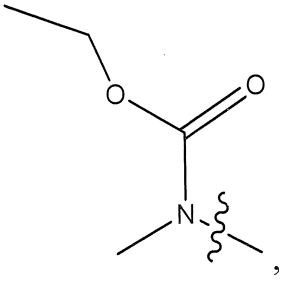


IC

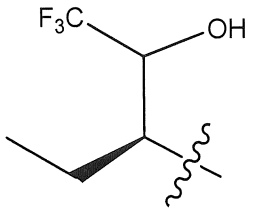
hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó q và p độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3.

Theo khía cạnh khác của hợp chất theo phương án 6 (hợp chất theo phương án 7), hoặc muối dược dụng của chúng, R^2 được chọn trong số các nhóm có công thức

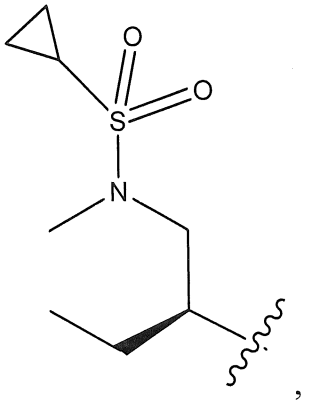
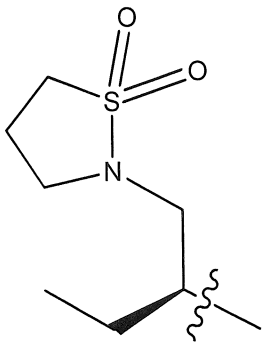
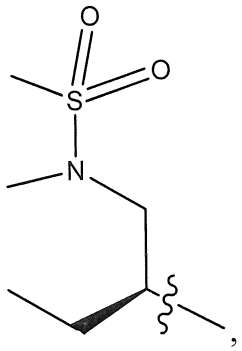
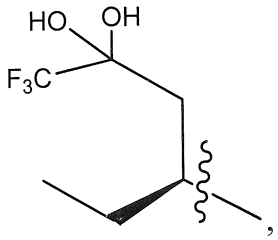
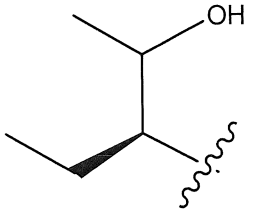
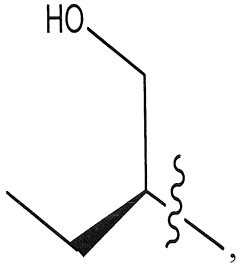
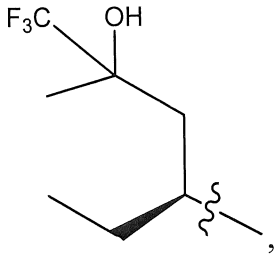
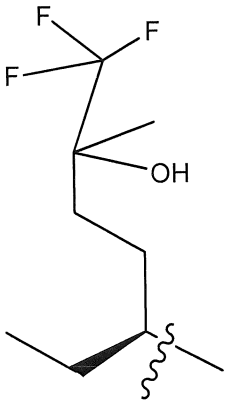
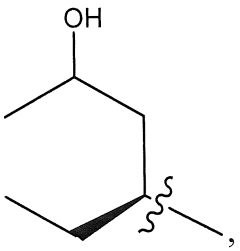
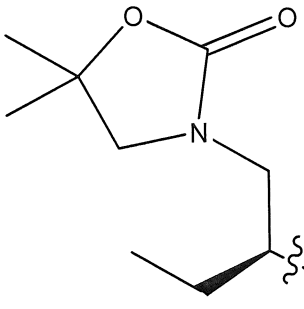
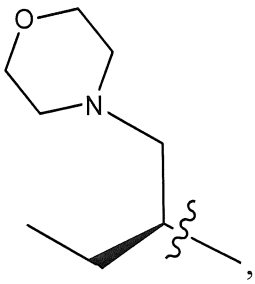
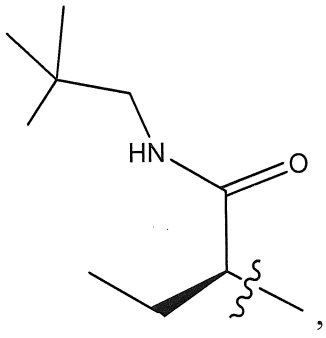

















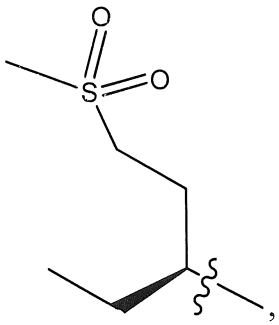
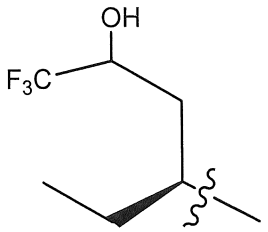
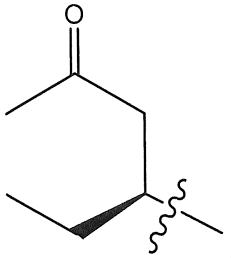
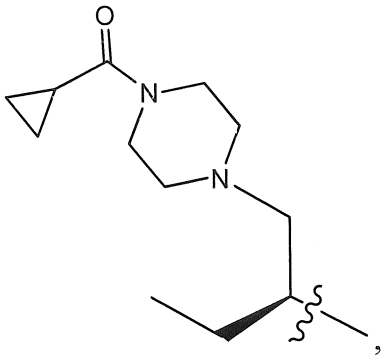
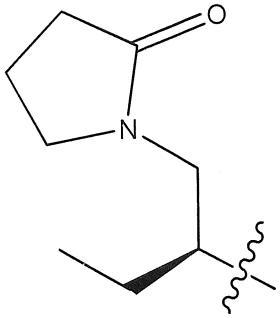
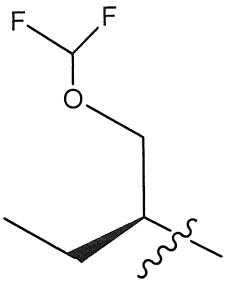
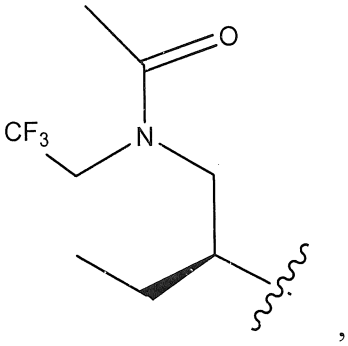
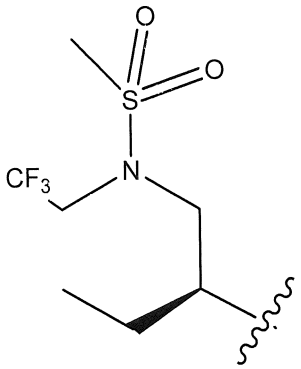
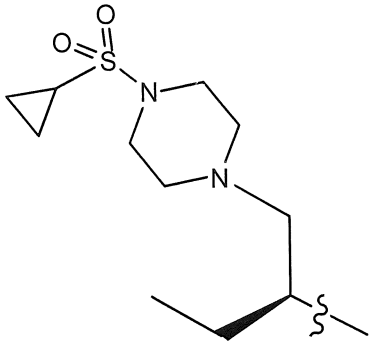
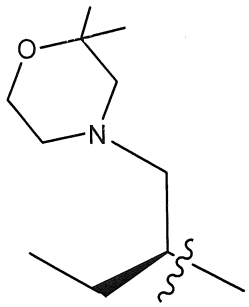
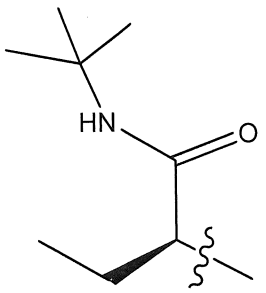
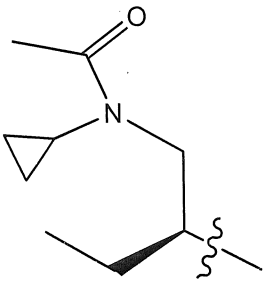
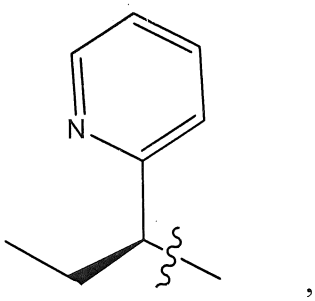
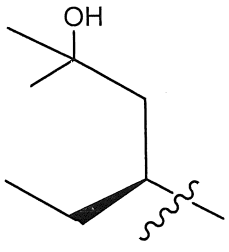
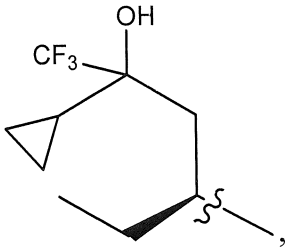
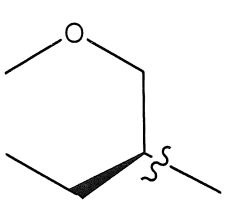
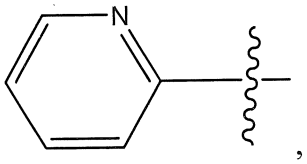
hoặc

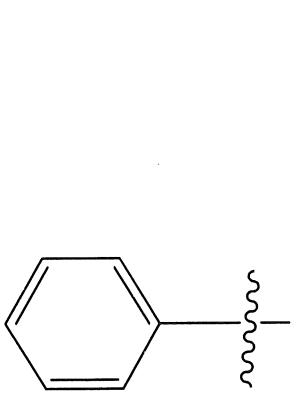
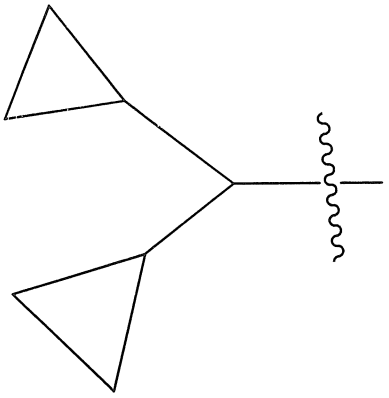
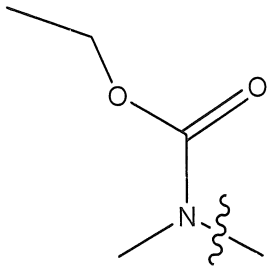
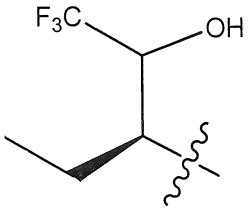


, nhóm bất kỳ trong số này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^x tùy theo hóa trị.

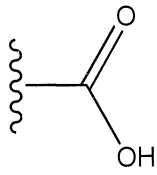
Theo khía cạnh khác của hợp chất theo phương án 6 (hợp chất theo phương án 8) hoặc muối dược dụng của nó, R^2 được chọn trong số các nhóm có công thức

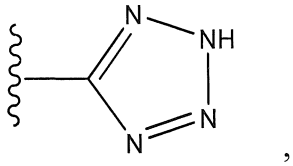
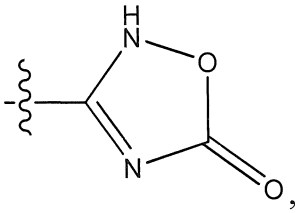
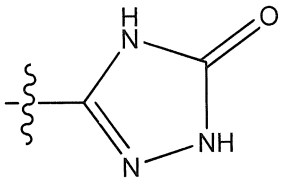
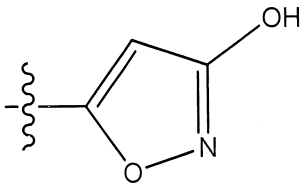
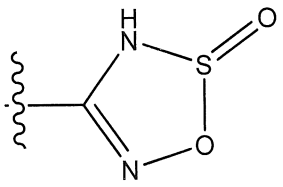
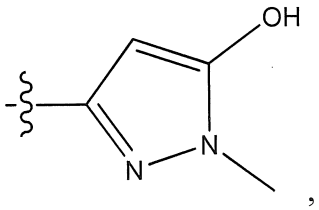
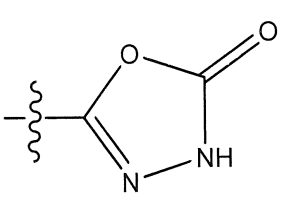
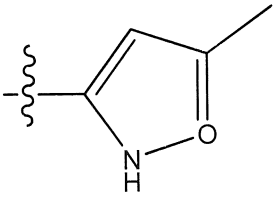
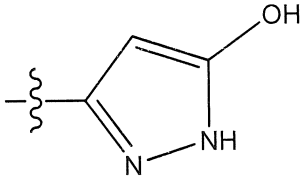

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

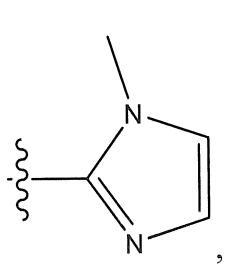
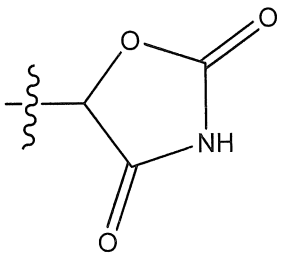
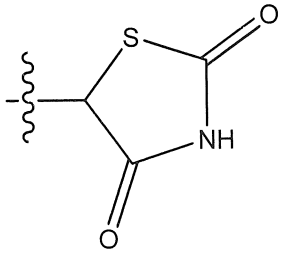
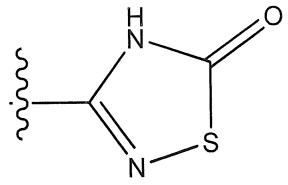
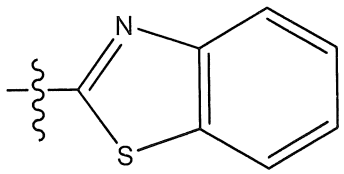
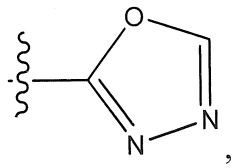
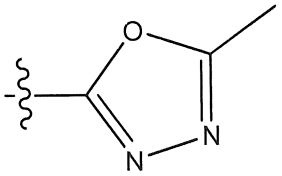
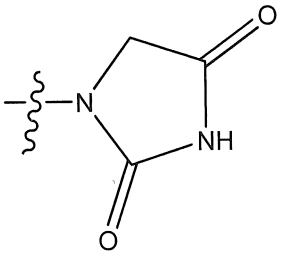
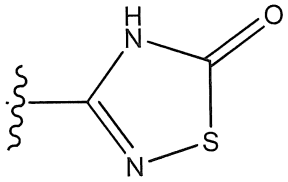
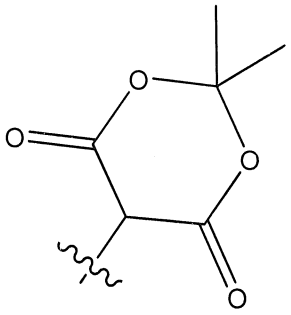
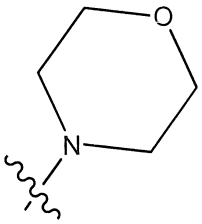
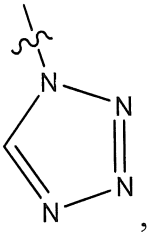
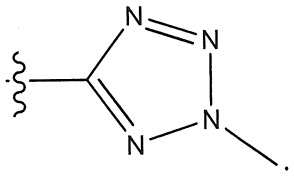

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

, hoặc

, nhóm bất kỳ trong số này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^x tùy theo hóa trị;

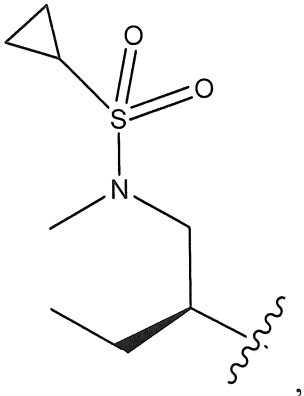
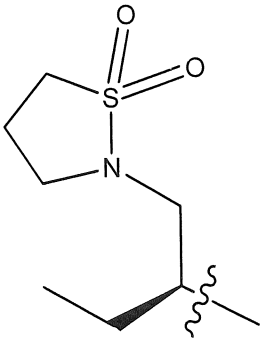
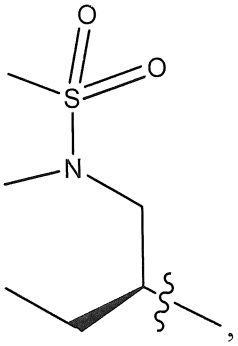
và R^1 là

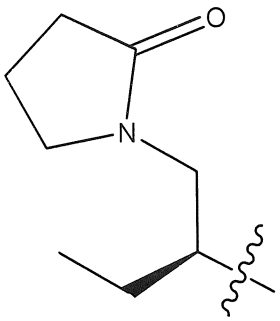
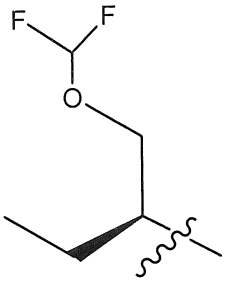
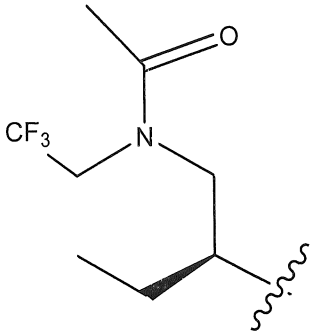

, hoặc heteroaryl hoặc dị vòng được chọn trong số các nhóm có công thức

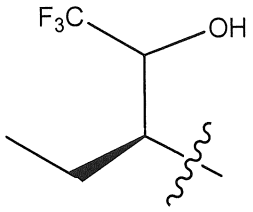

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

H_2O
,

,

, hoặc

.

Theo khía cạnh khác của hợp chất theo phương án 6 (hợp chất theo phương án 9), hoặc muối dược dụng của chúng, R^2 được chọn trong số các nhóm có công thức

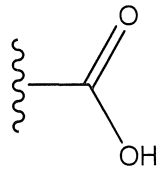

,

,

,

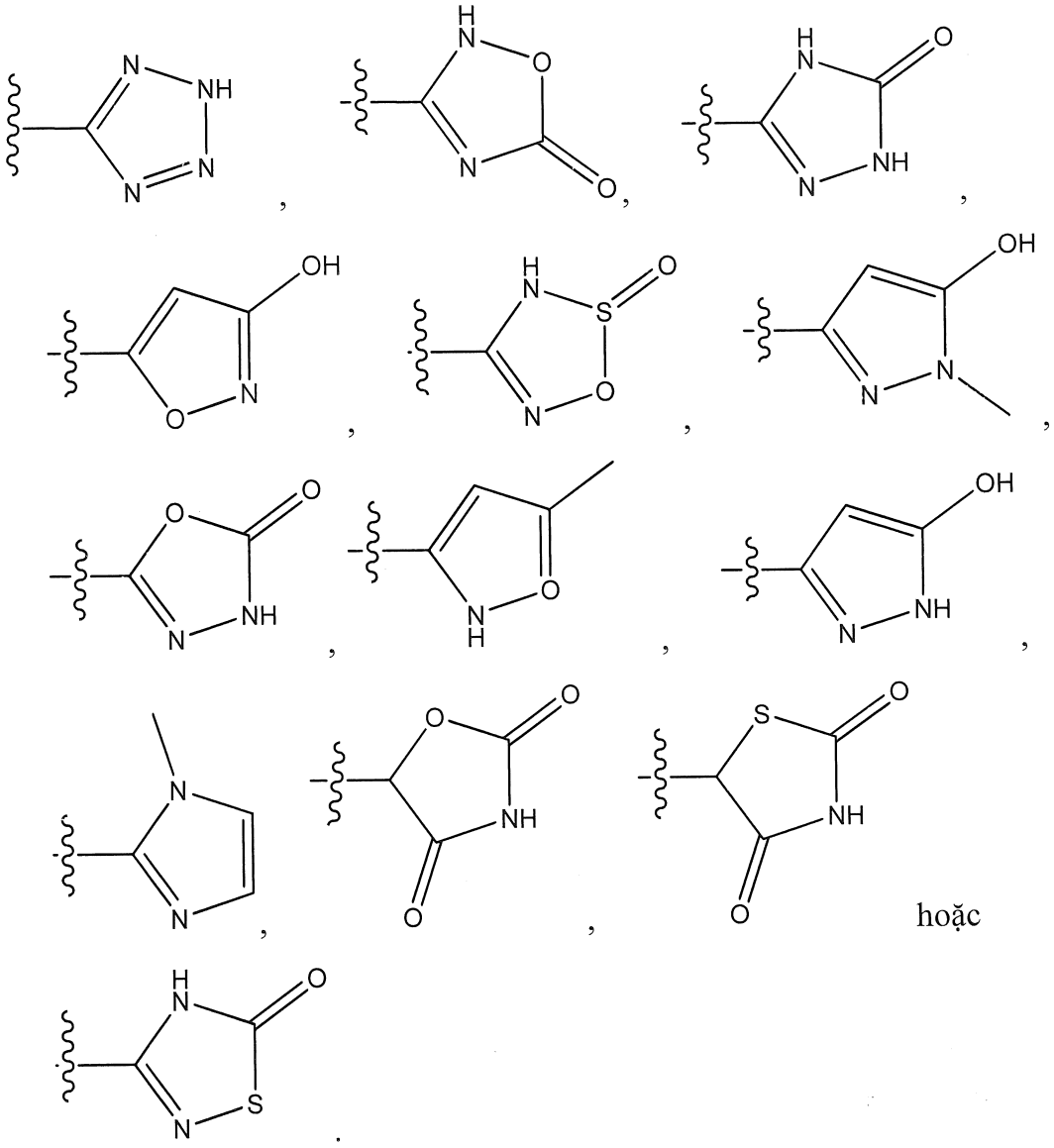


, nhóm bất kỳ trong số này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^x tùy theo hóa trị; và

R^1 là

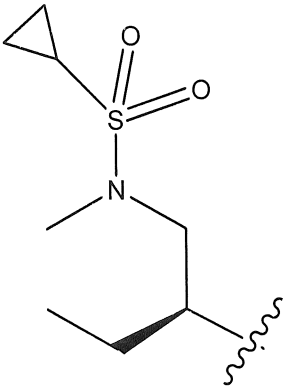
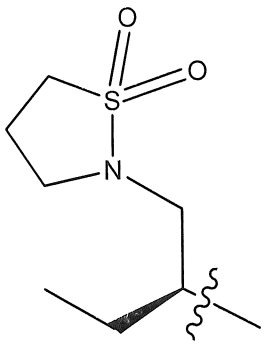
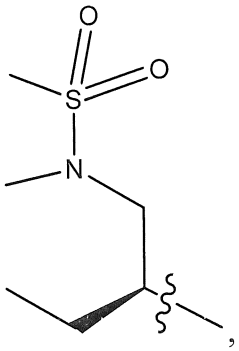
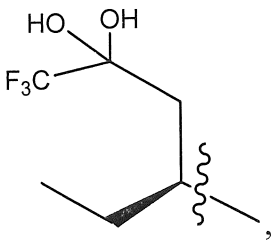
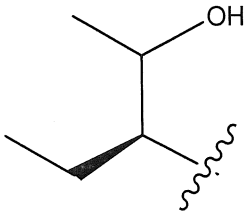
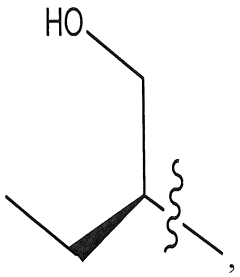
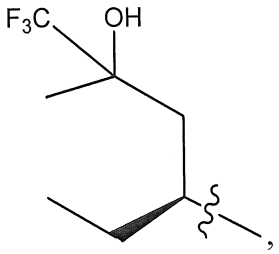
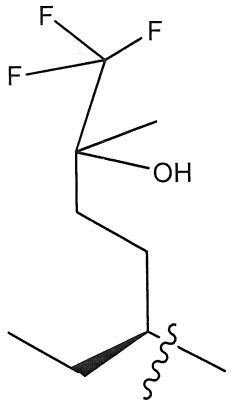
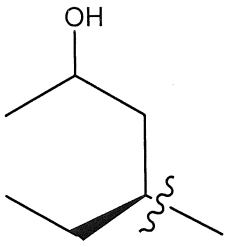
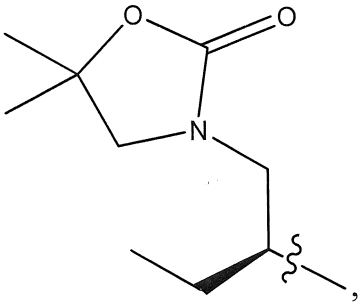
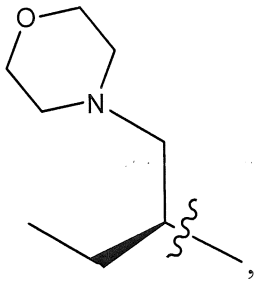
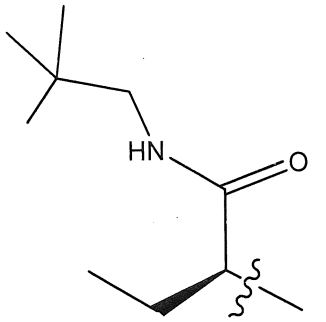
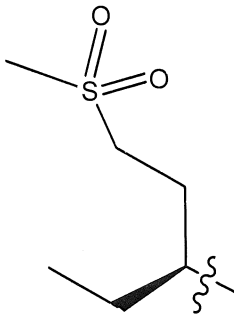


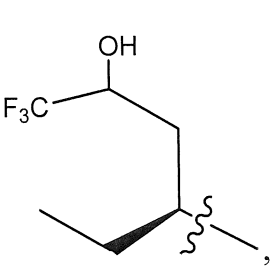
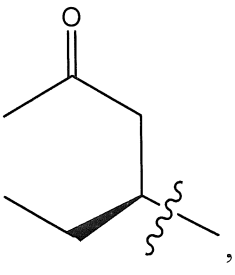
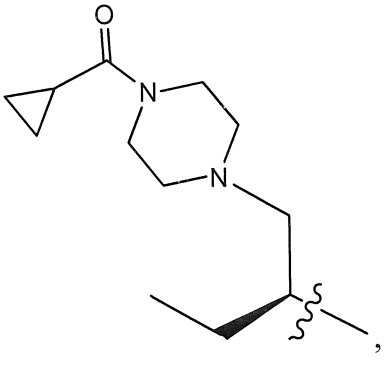
, hoặc heteroaryl hoặc dị vòng được chọn trong số



Theo khía cạnh khác của hợp chất theo phương án 6 (hợp chất theo phương án 10), hoặc muối dược dụng của chúng,

R^2 được chọn trong số


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

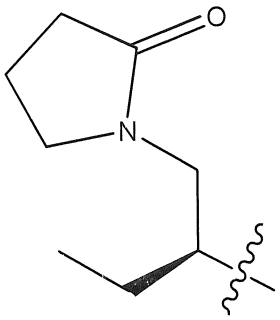
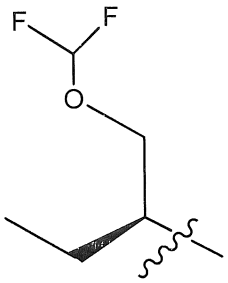
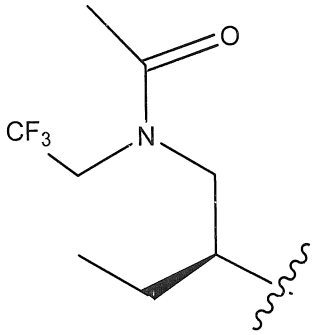
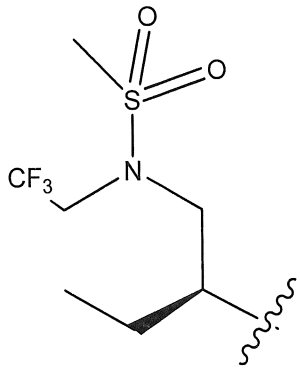
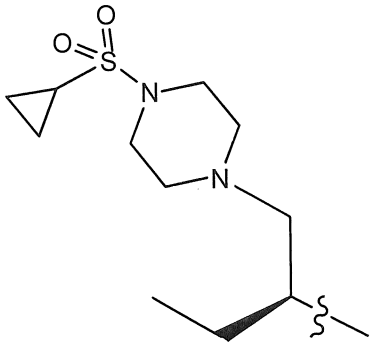
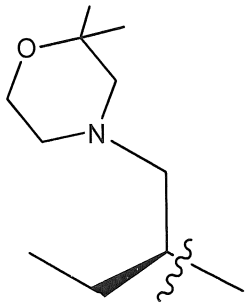
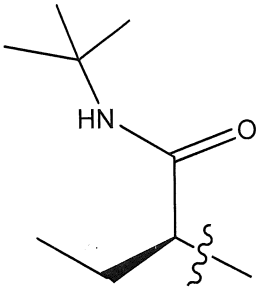
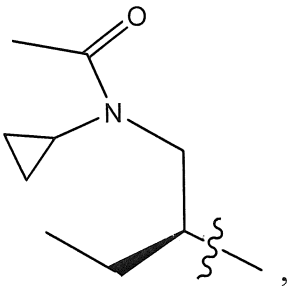
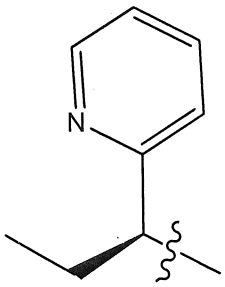
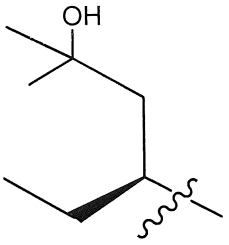
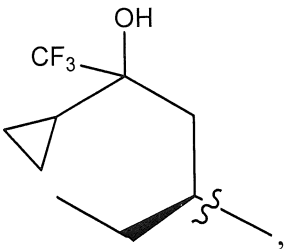
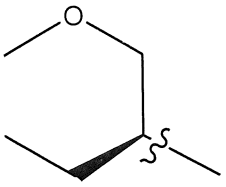
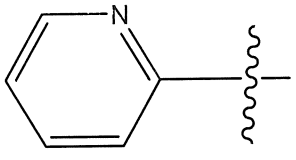
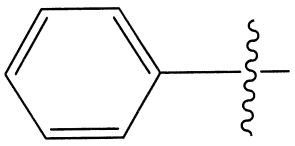
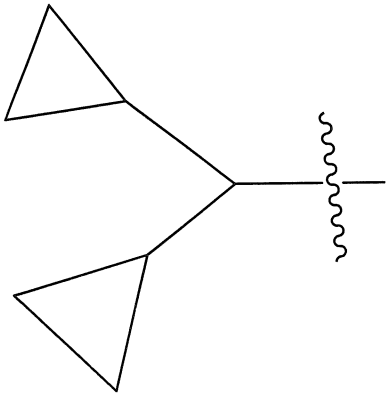
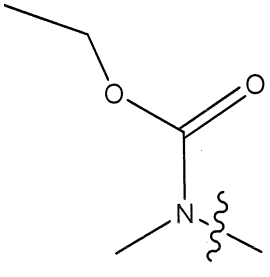
,

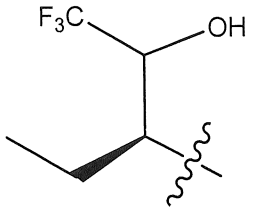
,

,

,

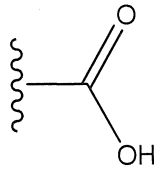
,


,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, hoặc

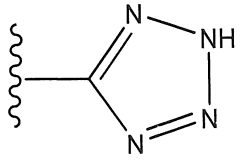


, nhóm bất kỳ trong số này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^x tùy theo hóa trị; và

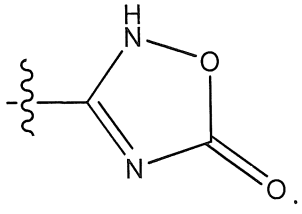
R^1 là



, hoặc heteroaryl hoặc dị vòng được chọn trong số

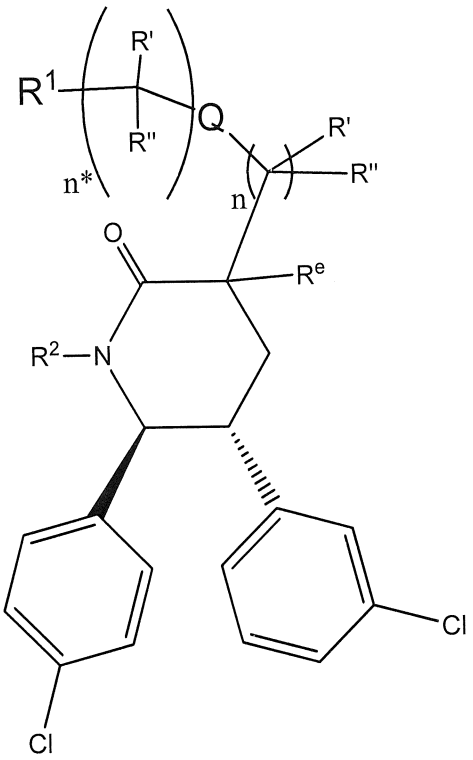


hoặc



.

Theo phương án khác, phương án 11, các hợp chất theo Khía cạnh A có công thức cấu tạo ID

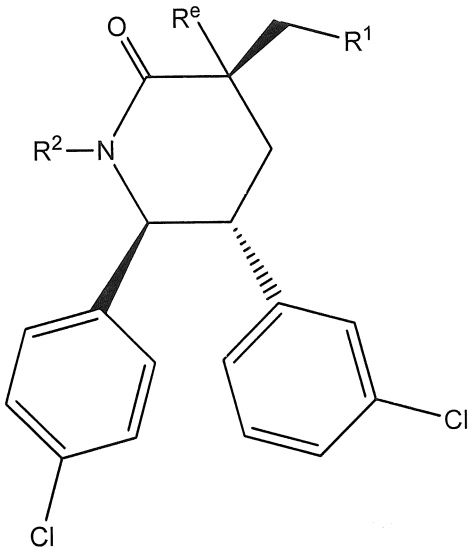


ID

hoặc muối dược dụng của nó.

Theo khía cạnh khác của hợp chất theo phương án 11 (hợp chất theo phương án 12), hoặc muối dược dụng của chúng, Re là H hoặc metyl hoặc etyl.

Theo phương án khác, phương án 13, các hợp chất theo Khía cạnh A có công thức cấu tạo IE



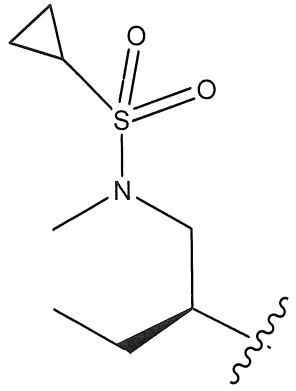
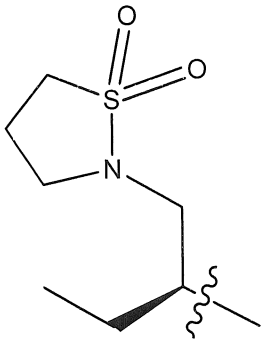
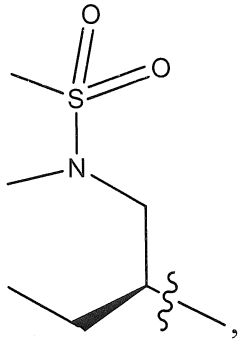
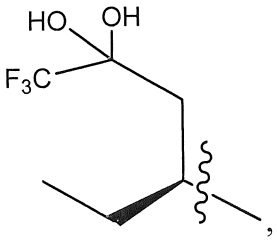
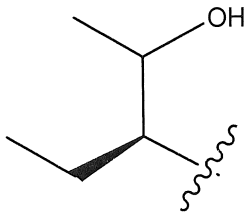
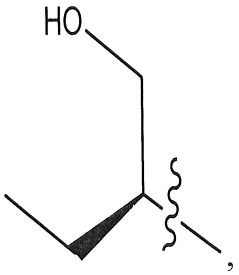
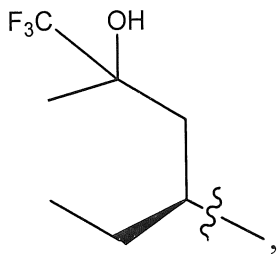
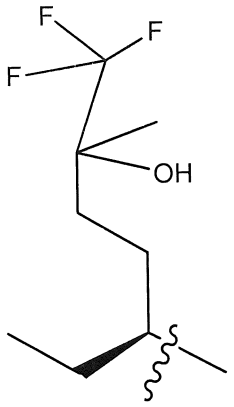
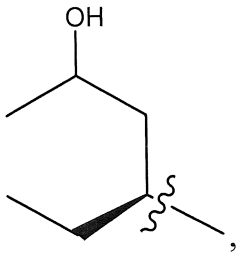
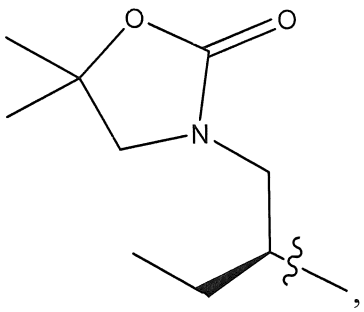
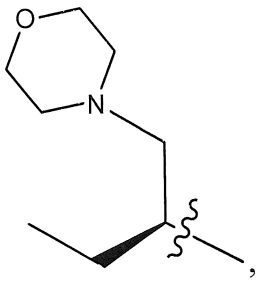
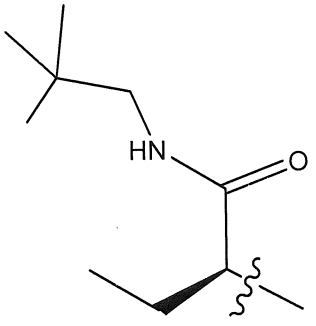
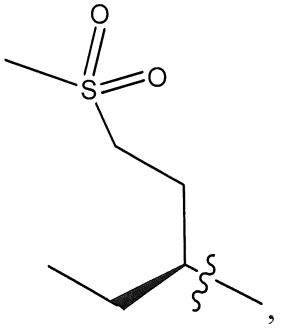
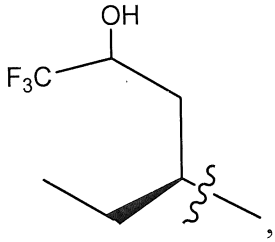
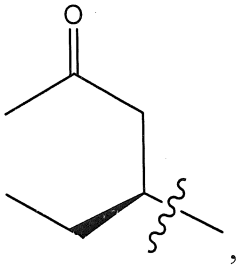
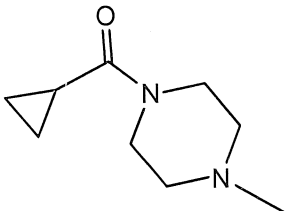
IE

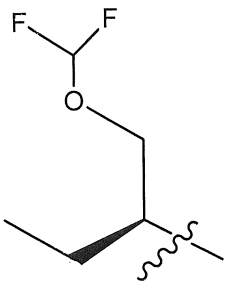
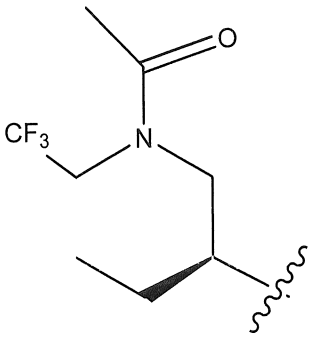
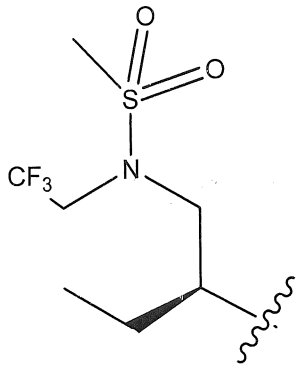
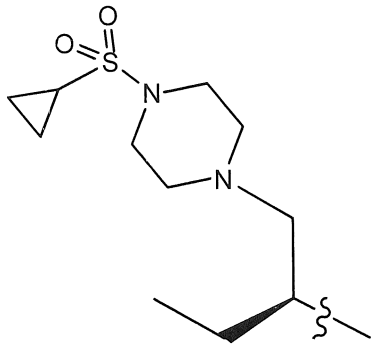
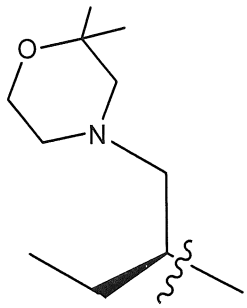
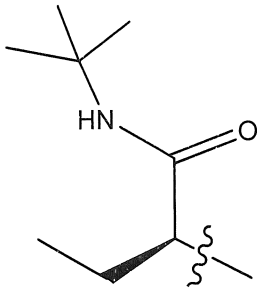
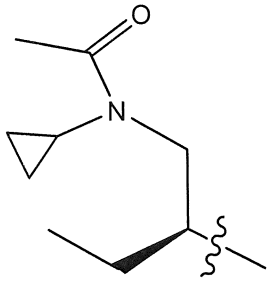
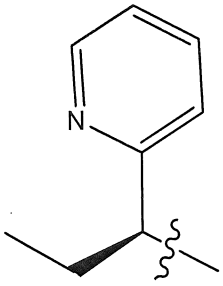
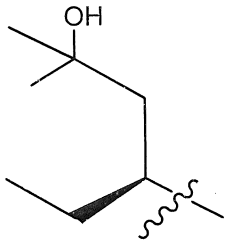
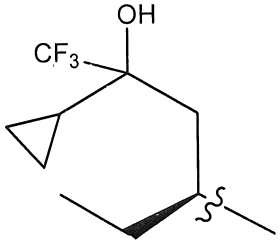
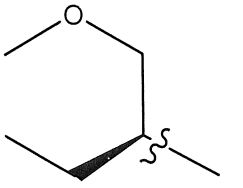
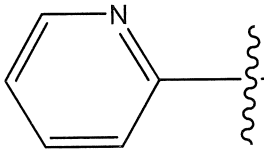
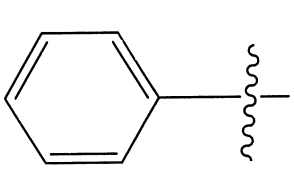
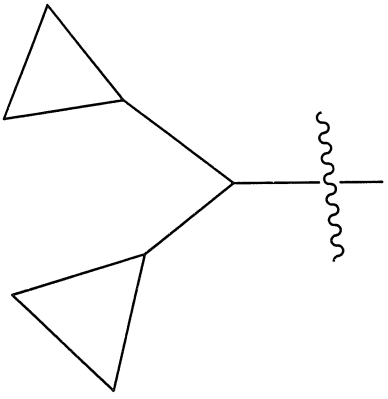
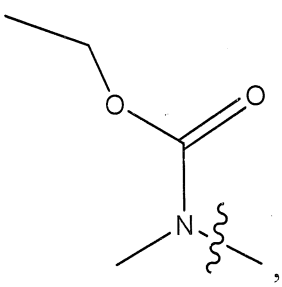
hoặc muối dược dụng của chúng.

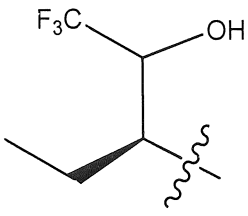
Theo khía cạnh khác của hợp chất theo phương án 13 (hợp chất theo phương án 14), hoặc muối dược dụng của chúng, Re là H hoặc metyl hoặc etyl.

Theo khía cạnh khác của hợp chất theo phương án 13 (phương án 15), hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó

R^2 được chọn trong số các nhóm có công thức

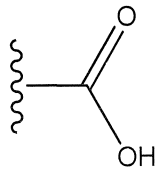

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, hoặc

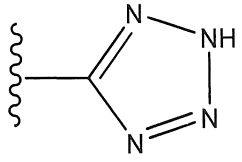


, nhóm bất kỳ trong số này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^x tùy theo hóa trị; và

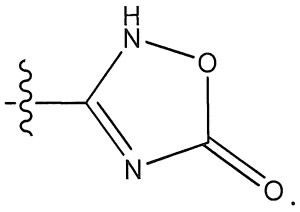
R^1 là



, hoặc heteroaryl hoặc dị vòng được chọn trong số



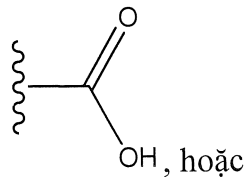
hoặc



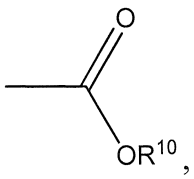
.

Theo khía cạnh khác của hợp chất theo phương án 13 (hợp chất theo phương án 16), hoặc muối dược dụng của chúng,

R^1 là

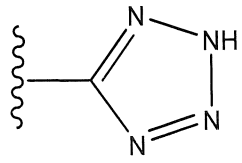


, hoặc

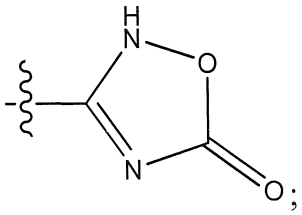


,

hoặc heteroaryl hoặc dị vòng được chọn trong số các nhóm có công thức

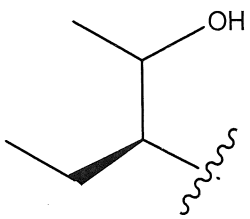


hoặc



;

R^2 là

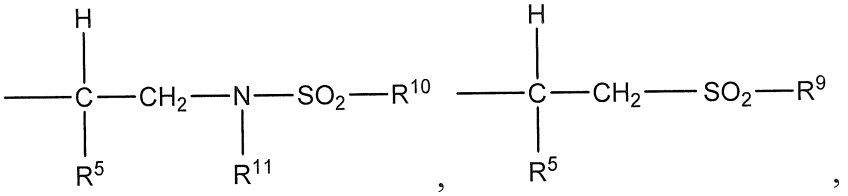


; và

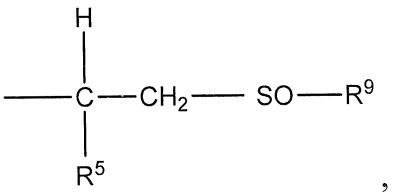
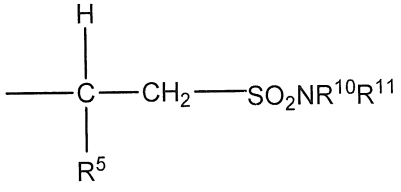
R^e là metyl.

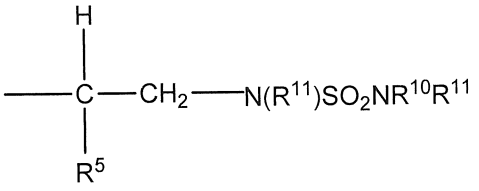
Theo khía cạnh khác của hợp chất theo phương án 13 (hợp chất theo phương án 17), hoặc muối dược dụng của chúng,:

R^2 là


,

,


,

, hoặc


;

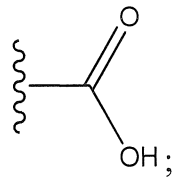
R^5 là xyclopropyl, hoặc C_{1-6}alkyl;

R^9 là haloalkyl, haloalkoxy, C_{1-6}-alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}-alkynyl, C_{3-8}-xycloalkyl, (C_{3-8}-xycloalkyl)(C_{1-3}alkyl), C_{4-8}-xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl, hoặc R^9 là haloalkyl, haloalkoxy, C_{1-6}-alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}-alkynyl, C_{3-8}-xycloalkyl, (C_{3-8}-xycloalkyl) (C_{1-3}alkyl), C_{4-8}-xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclo, nhóm bất kỳ trong số này có thể tùy ý được thế một cách độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm R^x tùy theo hóa trị; và

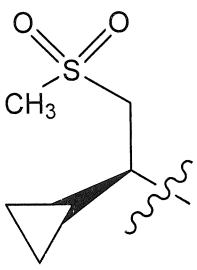
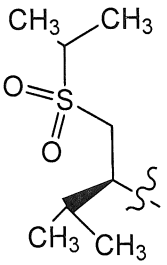
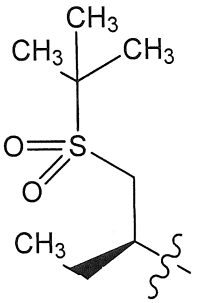
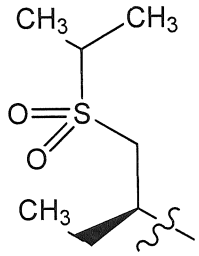
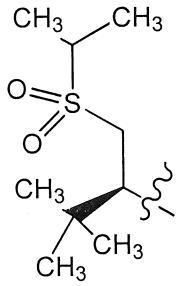
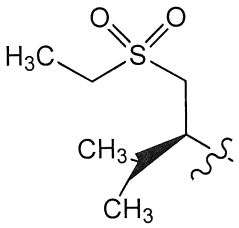
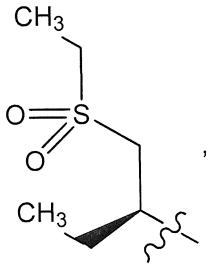
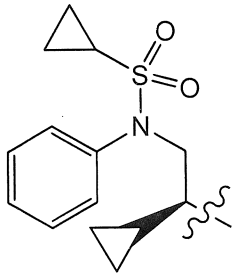
mỗi nhóm R^{10} và R^{11} lần lượt được chọn một cách độc lập trong số H, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclo, arylalkyl, heteroarylalkyl, heteroxycloalkyl, hoặc xycloalkylalkyl, nhóm bất kỳ trong số này có thể tùy ý được thế tùy theo hóa trị bằng một hoặc nhiều R^x, hoặc R^{10} và R^{11} có thể kết hợp để tạo ra nhân heteroxyclo tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^x.

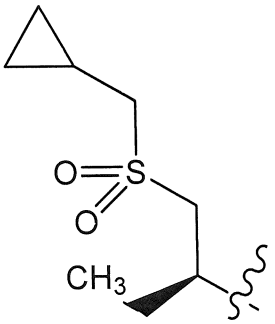
Theo khía cạnh khác của hợp chất theo phương án 13 (hợp chất theo phương án 18), hoặc muối dược dụng của chúng,

R^1 là



R^2 là


,

,

,

,

,

,

,

, hoặc


;

và R^e là metyl.

Theo khía cạnh khác, được bộc lộ ở đây là hợp chất, hoặc muối dược dụng của chúng, chọn trong số:

axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-tert-butoxy-1-oxobutan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3S,5R,6S)-1-((S)-1-tert-butoxy-1-oxobutan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-etoxy-1-oxobutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-etoxy-4-metyl-1-oxopentan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-etoxy-1-oxopentan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3S,5S,6R)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((R)-1-etoxy-1-oxopentan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-tert-butoxy-1-xyclopropyl-2-oxoetyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-hyđroxyetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(xyclopropylmetoxy)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-metoxybutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(2-metoxyetoxy)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-((1-xyanoxyclopropyl)metoxy)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(xyclopropylmetoxy)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-metoxybutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(2-metoxyetoxy)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-((1-carbamoylxyclopropyl)metoxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (chất đồng phân 1);

axit 2-((3S,5R,6S)-1-((S)-1-((1-carbamoylxyclopropyl)metoxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (chất đồng phân 2);

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxo-1-((3S)-1,1,1-triflo-2-hyđroxypentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic (chất đồng phân 1);

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxo-1-((3S)-1,1,1-triflo-2-hyđroxypentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic (chất đồng phân 2);

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-morpholinobutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(etylamino)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxo-1-((S)-1-(2,2,2-trifloetylamino)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxo-1-((S)-1-(pyroliđin-1-yl)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxo-1-((S)-1-(2-oxopyroliđin-1-yl)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(1,1-đioxiđothiomorpholino)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxo-1-((S)-1-(thiazol-2-ylamino)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-axetamiđobutan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(metylsulfonamiđo) butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyanopentan-3-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(metylsulfonyl)pentan-3-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxo-1-((S)-1-(pyriđin-2-yl)pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(etylamino)-1-oxobutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((R)-1-(etylamino)-1-oxobutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)propyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((R)-1-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)propyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclobutylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2-etylbutyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopentylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2,2-đimetylxyclopentyl)metyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclohexylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxo-1-propylpiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclobutylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isobutyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopentylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

Metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat;

2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetamit;

Etyl 2-(2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetamiđo)axetat;

axit 2-(2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetamiđo)axetic;

2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetohyđrazit;

2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)-N-hyđroxyaxetamit;

(S)-etyl 2-((2S,3R,5R)-3-(3-clophenyl)-2-(4-clophenyl)-5-(2-(metylsulfonamiđo)-2-oxoetyl)-6-oxopiperiđin-1-yl)butanoat;

(S)-etyl 2-((2S,3R,5R)-3-(3-clophenyl)-2-(4-clophenyl)-5-(2-((3-morpholinopropyl)amino)-2-oxoetyl)-6-oxopiperiđin-1-yl)butanoat;

(3R,5R,6S)-3-((1H-tetrazol-5-yl)metyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)piperiđin-2-on;

(3R,5R,6S)-3-((1,3,4-oxađiazol-2-yl)metyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)piperiđin-2-on;

(3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-3-((5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)metyl)piperiđin-2-on;

2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)-N-(metylsulfonyl)axetamit;

2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetamit;

(3S,5R,6S)-3-((1H-tetrazol-5-yl)metyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)piperiđin-2-on;

(3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-3-((5-metylisoxazol-3-yl)metyl)piperiđin-2-on;

axit 2-((2'S,3'R,5'R)-6-clo-3'-(3-clophenyl)-1'-(xyclopropylmetyl)-2,6'-đioxospiro[inđolin-3,2'-piperiđin]-5'-yl)axetic;

axit 2-((2'R,3'S,5'S)-6-clo-3'-(3-clophenyl)-1'-(xyclopropylmetyl)-2,6'-đioxospiro[inđolin-3,2'-piperiđin]-5'-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clothiophen-2-yl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clothiophen-2-yl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-etoxy-1-oxobutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-tert-butoxy-1-oxobutan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-1-((R)-1-tert-butoxy-1-oxobutan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(xyclopropylmetoxy)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxo-3-(2-(pyroliđin-1-yl)etyl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-3-(2-morpholinoetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-xyclobutyl-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-xyclopentyl-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

(3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-3-((5-oxo-4,5-đihyđro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)-1-(pentan-3-yl)piperiđin-2-on;

5-(((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)metyl)-1,3,4-oxađiazol-2(3H)-on;

2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)-N-(triflometylsulfonyl)axetamit;

(3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-((3-hyđroxy-1H-pyrazol-5-yl)metyl)-3-metyl-1-(pentan-3-yl)piperiđin-2-on;

(3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-((3-hyđroxyisoxazol-5-yl)metyl)-3-metyl-1-(pentan-3-yl)piperiđin-2-on;

5-(((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)metyl)oxazoliđin-2,4-đion;

3-(((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)metyl)-1,2,4-oxađiazol-5(4H)-on;

3-(((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)metyl)-1,2,4-oxađiazol-5(4H)-on;

3-(((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)metyl)-1,2,4-thiađiazol-5(4H)-on;

3-(((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)metyl)-1,2,4-thiađiazol-5(4H)-on;

(3R,5R,6S)-3-((1H-tetrazol-5-yl)metyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-3-metylpiperiđin-2-on;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

(3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-3-(metylsulfonylmetyl)-1-(pentan-3-yl)piperiđin-2-on;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(3-xyclopropyl-1,2,4-oxađiazol-5-yl)propyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((R)-1-(3-xyclopropyl-1,2,4-oxađiazol-5-yl)propyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-morpholinobutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(2,2,2-trifloetylamino)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(2,2-đimetylmorpholino)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2S)-1-(2,6-đimetylmorpholino)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(4-(xyclopropylsulfonyl)-piperazin-1-yl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(4-axetylpiperazin-1-yl)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(4-(xyclopropancarbonyl)piperazin-1-yl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

3-(((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-morpholinobutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)metyl)-1,2,4-oxađiazol-5(4H)-on;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(5,5-đimetyl-2-oxooxazolidin-3-yl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(tert-butylamino)-1-oxobutan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((1S,2R,3S)-2,3-đihyđroxyxyclopentyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((1R,2R,3S)-2,3-đihyđroxyxyclopentyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,3'S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1'-(2,2,2-trifloetyl)-1,3'-bipiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,3'R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1'-(2,2,2-trifloetyl)-1,3'-bipiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((1S,3S)-3-hyđroxyxyclopentyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((1S,3R)-3-hyđroxyxyclopentyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-tetrahyđro-2H-pyran-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((R)-tetrahyđro-2H-pyran-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pyrazin-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pyrimiđin-4-yl)-piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2-clopyrimiđin-4-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pyrimiđin-2-yl)-piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(3-metylpyriđin-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(đixyclopropylmetyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(đixyclopropylmetyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit ((3S,4R,6R)-4-(3-clophenyl)-3-(4-clophenyl)-1,1-đioxiđo-2-(2-propanyl)-1,2-thiazinan-6-yl)axetic;

axit ((3S,4R,6S)-4-(3-clophenyl)-3-(4-clophenyl)-1,1-đioxiđo-2-(2-propanyl)-1,2-thiazinan-6-yl)axetic;

axit ((3S,4R,6R)-4-(3-clophenyl)-3-(4-clophenyl)-6-metyl-1,1-đioxiđo-2-(2-propanyl)-1,2-thiazinan-6-yl)axetic;

axit ((3S,4R,6S)-4-(3-clophenyl)-3-(4-clophenyl)-6-metyl-1,1-đioxiđo-2-(2-propanyl)-1,2-thiazinan-6-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-3-metyl-1-((S)-1-morpholinobutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-tert-butoxy-1-oxobutan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic; hoặc

axit 2-((3R,5S,6S)-1-((S)-1-tert-butoxy-1-oxobutan-2-yl)-6-(4-clophenyl)-5-(4-clopyriđin-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic.

Theo khía cạnh khác, được bộc lộ ở đây là hợp chất, hoặc muối dược dụng của chúng, được chọn trong số:

axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfon amiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)propanoic;

(S)-*tert*-butyl 2-((3R,5R,6S)-3-((1H-tetrazol-5-yl)metyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoat;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(metylsulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-5-oxohexan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-5-hyđroxy-5-metylhexan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((3S,5S)-6,6,6-triflo-5-hyđroxy-5-metylhexan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic (chất đồng phân 1);

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((3S,5R)-6,6,6-triflo-5-hyđroxy-5-metylhexan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic (chất đồng phân 2);

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylmetylsulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S)-5-xyclopropyl-6,6,6-triflo-5-hyđroxyhexan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-6-hyđroxy-6-metylheptan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-6,6,6-triflo-5,5-đihyđroxyhexan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((3S)-7,7,7-triflo-6-hyđroxy-6-metylheptan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic (chất đồng phân 1);

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((3S)-7,7,7-triflo-6-hyđroxy-6-metylheptan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic (chất đồng phân 2);

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-7-hyđroxy-7-metyloctan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(N-xyclopropylmetylsulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((3S)-6,6,6-triflo-5-hyđroxyhexan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic (chất đồng phân 1);

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((3S)-6,6,6-triflo-5-hyđroxyhexan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic (chất đồng phân 2);

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S)-5-hyđroxyhexan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (chất đồng phân 1);

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S)-5-hyđroxyhexan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (chất đồng phân 2);

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(N-(2,2,2-trifloetyl)metylsulfonamiđo)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S,4R)-5-hyđroxy-4,5-đimetylhexan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S,4S)-5-hyđroxy-4,5-đimetylhexan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-5-xyano-5-metylhexan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-2-oxopentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2S,3S)-2-hyđroxypentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2S,3S)-2-metoxypentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2R,3S)-2-hyđroxypentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2S,3R)-2-hyđroxypentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2R,3R)-2-hyđroxypentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-hyđroxy-2-metylpentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S,4S)-4-hyđroxyhexan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S,4R)-4-hyđroxyhexan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-metoxybutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(3S)-1,1,1-triflo-2-hyđroxy-2-metylpentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetamit;

2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)-N-(metylsulfonyl)axetamit;

2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)-N-(3-hyđroxypropyl)axetamit;

2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)-N-(2-hyđroxyetyl)axetamit;

2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)-N-hyđroxyaxetamit;

2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)-N-metoxyaxetamit;

2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)-N-((R)-2,3-đihyđroxypropyl)axetamit;

2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)-N-((S)-2,3-đihyđroxypropyl)axetamit;

2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)-N-xyanoaxetamit;

2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)-N-(2-(đimetylamino)etyl)axetamit;

2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)-N-(3,4-đihyđroxybutyl)axetamit;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(xyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit (S)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)propanoic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(3S)-2-(xyclopropansulfonamiđo)pentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (chất đồng phân 1);

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(3S)-2-(xyclopropansulfonamiđo)pentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (chất đồng phân 2);

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((2R,3S)-2-(1-metyletylsulfonamiđo)pentan-3-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)-1-oxobutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(neopentylamino)-1-oxobutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(4,4-đimetyl-4,5-đihyđrooxazol-2-yl)propyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(N-(2,2,2-trifloetyl)axetamiđo)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(1,1-đimetyletylsulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(N,2-đimetylpropan-2-ylsulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(1-metyletylsulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(N-etylpropan-2-ylsulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(triflometylsulfonamiđo)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(4-clophenylsulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(4-metylphenylsulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(2-clophenylsulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(2-metylphenylsulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(4-metoxyphenylsulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(phenylsulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(1-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(1,1-đioxiđobenzo[d]isothiazol-2(3H)-yl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(3,3-đimetyl-1,1-đioxiđobenzo[d]isothiazol-2(3H)-yl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(pyriđin-3-sulfonamiđo)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(4-xyanophenylsulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(3-xyanophenylsulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(pyriđin-2-sulfonamiđo)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic.

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(N,1-đimetylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 3-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)propanoic;

axit 3-((3R,5S,6R)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)propanoic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metoxy-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-6-metyl-4-oxoheptan-3-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(etylsulfonyl)pentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(isopropylsulfonyl)pentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(xyclopropylmetylsulfonyl)pentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(2-oxopyroliđin-1-yl)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-((1R,4R)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan-5-yl)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-((S)-3-metylmorpholino)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-((R)-3-metylmorpholino)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(thiomorpholino-1,1-đioxit)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(3,3-đifloazetiđin-1-yl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-1-((2S)-1-(8-oxa-3-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(3,3-đimetylmorpholino)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(3-hyđroxy-3-(triflometyl)azetiđin-1-yl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(metyl(oxetan-3-yl)amino)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(2-oxooxazolidin-3-yl)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(2-oxopyriđin-1(2H)-yl)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(2-oxo-5-(triflometyl)pyriđin-1(2H)-yl)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

(3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(pyriđin-3-yloxy)butan-2-yl)piperiđin-2-on;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((1S)-1-(tetrahyđrofuran-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic (chất đồng phân 1);

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((1S)-1-(tetrahyđrofuran-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic (chất đồng phân 2);

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((1S)-1-5-oxotetrahyđrofuran-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((1S)-1-(tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic (chất đồng phân 1);

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((1S)-1-(tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic (chất đồng phân 2);

axit 2-((3R,5R,6S)-1-((R)-1-(benzo[d]thiazol-2-yl)propyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(benzo[d]thiazol-2-yl)propyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(3-metylisoxazol-5-yl)propyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((R)-1-(3-metylisoxazol-5-yl)propyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(6-clopyriđin-2-yl)propyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((R)-1-(6-clopyriđin-2-yl)propyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(pyriđin-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((R)-1-(pyriđin-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(pyriđin-2-yl)butyl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((R)-1-(pyriđin-2-yl)butyl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-xyclopropyl-1-(pyriđin-2-yl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((R)-2-xyclopropyl-1-(pyriđin-2-yl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(pyriđin-3-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((R)-1-(pyriđin-3-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(pyrazin-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((R)-1-(pyrazin-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(pyrimiđin-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((R)-1-(pyrimiđin-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(6-metylpyriđin-2-yl)propyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((R)-1-(6-metylpyriđin-2-yl)propyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(pyriđin-4-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((R)-1-(pyriđin-4-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((R)-1-(6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(6-bromopyriđin-2-yl)propyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-1-((R)-1-(6-bromopyriđin-2-yl)propyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(thiazol-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((R)-1-(thiazol-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(6-(2-hyđroxypropan-2-yl)pyriđin-2-yl)propyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((R)-1-(6-(2-hyđroxypropan-2-yl)pyriđin-2-yl)propyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(6-xyclopropylpyriđin-2-yl)propyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((R)-1-(6-xyclopropylpyriđin-2-yl)propyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-3,3,3-triflo-1-(pyriđin-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((R)-3,3,3-triflo-1-(pyriđin-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-2-metyl-1-(pyriđin-2-yl)propyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((R)-2-metyl-1-(pyriđin-2-yl)propyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

(3R,5R,6S)-3-((1H-tetrazol-5-yl)metyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(pentan-3-yl)piperiđin-2-on;

(3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-((R)-2,3-đihyđroxypropyl)-1-((2S,3S)-2-hyđroxypentan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on;

(3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-((S)-2,3-đihyđroxypropyl)-1-((2S,3S)-2-hyđroxypentan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)xyclopropancarboxylic;

axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(tert-butoxy)-1-xyclopropyl-2-oxoetyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-etoxy-2-oxoetyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-hyđroxyetyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((1S,2S)-1-xyclopropyl-2-hyđr-oxybutyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((1S,2R)-1-xyclopropyl-2-hyđr-oxybutyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-metyl-xyclopropansulfonamiđo)etyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-(xyclopropansulfonamiđo)-1-xyclopropyletyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(etylsulfo-namiđo)etyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-metyl-xyclopropansulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((1S,2R)-1-xyclopropyl-2-hyđr-oxypropyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((1S,2S)-1-xyclopropyl-2-hyđr-oxypropyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(1-metyle-tylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((R)-1-xyclopropyl-2-(N-metyl-xyclopropansulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2S,3S)-2-hyđroxy-4-metylpentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-xyclopropyl(pyriđin-2-yl)metyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic; hoặc

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((R)-xyclopropyl(pyriđin-2-yl)metyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic.

Theo khía cạnh khác, còn được bộc lộ ở đây là hợp chất, hoặc muối dược dụng của chúng, được chọn trong số:

axit 2-(1-(1-tert-butoxy-1-oxobutan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-etoxy-1-oxobutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-etoxy-4-metyl-1-oxopentan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-etoxy-1-oxopentan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(1-(2-tert-butoxy-1-xyclopropyl-2-oxoetyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-hyđroxybutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-hyđroxyetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(xyclopropylmetoxy)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-metoxybutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(2-metoxyetoxy)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-((1-xyanoxyclopropyl)metoxy)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(xyclopropylmetoxy)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-metoxybutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(2-metoxyetoxy)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(1-(1-((1-carbamoylxyclopropyl)metoxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxo-1-(1,1,1-triflo-2-hyđroxypentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-morpholinobutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(etylamino)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxo-1-(1-(2,2,2-trifloetylamino)butan-2-yl)-piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxo-1-(1-(pyroliđin-1-yl)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxo-1-(1-(2-oxopyroliđin-1-yl)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(1,1-đioxiđothiomorpholino)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxo-1-(1-(thiazol-2-ylamino)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(1-(1-axetamiđobutan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(metylsulfonamiđo) butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyanopentan-3-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(metylsulfonyl)pentan-3-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxo-1-(1-(pyriđin-2-yl)pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(etylamino)-1-oxobutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)propyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclobutylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2-etylbutyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopentylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2,2-đimetylxyclopentyl)metyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclohexylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxo-1-propylpiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclobutylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isobutyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopentylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

Metyl 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat;

2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetamit;

Etyl 2-(2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetamiđo)axetat;

axit 2-(2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetamiđo)axetic;

2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetohyđrazit;

2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)-N-hyđroxyaxetamit;

Etyl 2-(3-(3-clophenyl)-2-(4-clophenyl)-5-(2-(metylsulfonamiđo)-2-oxoetyl)-6-oxopiperiđin-1-yl)butanoat;

Etyl 2-(3-(3-clophenyl)-2-(4-clophenyl)-5-(2-((3-morpholinopropyl)amino)-2-oxoetyl)-6-oxopiperiđin-1-yl)butanoat;

3-((1H-tetrazol-5-yl)metyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)piperiđin-2-on;

3-((1,3,4-oxađiazol-2-yl)metyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl-)piperiđin-2-on;

5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-3-((5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)metyl)piperiđin-2-on;

2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)-N-(metylsulfonyl)axetamit;

2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetamit.

3-((1H-tetrazol-5-yl)metyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)piperiđin-2-on;

5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-3-((5-metylisoxazol-3-yl)metyl)piperiđin-2-on;

axit 2-(6-clo-3'-(3-clophenyl)-1'-(xyclopropylmetyl)-2,6'-đioxospiro[inđolin-3,2'-piperiđin]-5'-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(5-clothiophen-2-yl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(5-clothiophen-2-yl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-etoxy-1-oxobutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(1-(1-tert-butoxy-1-oxobutan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(xyclopropylmetoxy)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxo-3-(2-(pyroliđin-1-yl)etyl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-3-(2-morpholinoetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-xyclobutyl-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-xyclopentyl-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-3-((5-oxo-4,5-đihyđro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)-1-(pentan-3-yl)piperiđin-2-on;

5-((5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)metyl)-1,3,4-oxađiazol-2(3H)-on;

2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)-N-(triflometylsulfonyl)axetamit;

5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-((3-hyđroxy-1H-pyrazol-5-yl)metyl)-3-metyl-1-(pentan-3-yl)piperiđin-2-on;

5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-((3-hyđroxyisoxazol-5-yl)metyl)-3-metyl-1-(pentan-3-yl)piperiđin-2-on;

5-((5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)metyl)oxazoliđin-2,4-đion;

3-((5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)metyl)-1,2,4-oxađiazol-5(4H)-on;

3-((5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)metyl)-1,2,4-oxađiazol-5(4H)-on;

3-((5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)metyl)-1,2,4-thiađiazol-5(4H)-on;

3-((5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)metyl)-1,2,4-thiađiazol-5(4H)-on;

3-((1H-tetrazol-5-yl)metyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-3-metylpiperiđin-2-on;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-3-(metylsulfonylmetyl)-1-(pentan-3-yl)piperiđin-2-on;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(3-xyclopropyl-1,2,4-oxađiazol-5-yl)propyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(1-morpholinobutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(1-(2,2,2-trifloetylamino)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(2,2-đimetylmorpholino)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(2,6-đimetylmorpholino)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(4-(xyclopropylsulfonyl)piperazin-1-yl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(1-(4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(1-(1-(4-axetylpiperazin-1-yl)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(4-(xyclopropancarbonyl)piperazin-1-yl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

3-((5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(1-morpholinobutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)metyl)-1,2,4-oxađiazol-5(4H)-on;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(5,5-đimetyl-2-oxooxazolidin-3-yl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(1-(1-(tert-butylamino)-1-oxobutan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2,3-đihyđroxyxyclopentyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1'-(2,2,2-trifloetyl)-1,3'-bipiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(3-hyđroxyxyclopentyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(tetrahyđro-2H-pyran-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pyrazin-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pyrimiđin-4-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2-clopyrimiđin-4-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pyrimiđin-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(3-metylpyriđin-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(đixyclopropylmetyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit (4-(3-clophenyl)-3-(4-clophenyl)-1,1-đioxiđo-2-(2-propanyl)-1,2-thiazinan-6-yl)axetic;

axit (4-(3-clophenyl)-3-(4-clophenyl)-6-metyl-1,1-đioxiđo-2-(2-propanyl)-1,2-thiazinan-6-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-3-metyl-1-(1-morpholinobutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(1-(1-tert-butoxy-1-oxobutan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic; hoặc

axit 2-(1-(1-tert-butoxy-1-oxobutan-2-yl)-6-(4-clophenyl)-5-(4-clopyriđin-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic.

Theo khía cạnh khác, còn được bộc lộ ở đây là hợp chất, hoặc muối dược dụng của chúng, được chọn trong số:

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)propanoic;

tert-butyl 2-(3-((1H-tetrazol-5-yl)metyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoat;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(1-(metylsulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(5-oxohexan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(5-hyđroxy-5-metylhexan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(6,6,6-triflo-5-hyđroxy-5-metylhexan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(1-(N-metylmetylsulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(5-xyclopropyl-6,6,6-triflo-5-hyđroxyhexan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(6-hyđroxy-6-metylheptan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(6,6,6-triflo-5,5-đihyđroxyhexan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(7,7,7-triflo-6-hyđroxy-6-metyl heptan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(7-hyđroxy-7-metyloctan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(N-xyclopropylmetylsulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(6,6,6-triflo-5-hyđroxyhexan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(5-hyđroxyhexan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(1-(N-(2,2,2-trifloetyl)metyl-sulfonamiđo)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(5-hyđroxy-4,5-đimetylhexan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(5-xyano-5-metylhexan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(2-oxopentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2-hyđroxypentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2-metoxypentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2-hyđroxypentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2-hyđroxy-2-metylpentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(4-hyđroxyhexan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-metoxybutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(1,1,1-triflo-2-hyđroxy-2-metylpentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetamit;

2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)-N-(metylsulfonyl)axetamit;

2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)-N-(3-hyđroxypropyl)axetamit;

2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)-N-(2-hyđroxyetyl)axetamit;

2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)-N-hyđroxyaxetamit;

2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)-N-metoxyaxetamit;

2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)-N-(2,3-đihyđroxypropyl)axetamit;

2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)-N-(2,3-đihyđroxypropyl)axetamit;

2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)-N-xyanoaxetamit;

2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)-N-(2-(đimetylamino)etyl)axetamit;

2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)-N-(3,4-đihyđroxybutyl)axetamit;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(xyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)propanoic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2-(xyclopropansulfonamiđo)pentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(2-(1-metyletylsulfonamiđo)pentan-3-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)-1-oxobutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(1-(neopentylamino)-1-oxobutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(4,4-đimetyl-4,5-đihyđrooxazol-2-yl)propyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(1-(N-(2,2,2-trifloetyl)axetamiđo)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(1,1-đimetyletylsulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(N,2-đimetylpropan-2-ylsulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(1-(1-metyletylsulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(N-etylpropan-2-ylsulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(1-(triflometylsulfonamiđo)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(4-clophenylsulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(1-(4-metylphenylsulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(2-clophenylsulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(2-metylphenylsulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(4-metoxyphenylsulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(phenylsulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(1-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(1,1-đioxiđobenzo[d]isothiazol-2(3H)-yl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(3,3-đimetyl-1,1-đioxiđobenzo[d]isothiazol-2(3H)-yl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(1-(pyriđin-3-sulfonamiđo)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(4-xyanophenylsulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(3-xyanophenylsulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(1-(pyriđin-2-sulfonamiđo)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(N,1-đimetylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 3-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)propanoic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-1-(1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metoxy-1-(1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(6-metyl-4-oxoheptan-3-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(etylsulfonyl)pentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(isopropylsulfonyl)pentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(xyclopropylmetylsulfonyl)pentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(1-(2-oxopyroliđin-1-yl)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(1-(1-(2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan-5-yl)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(1-(3-metylmorpholino)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(thiomorpholino-1,1-đioxit)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(3,3-đifloazetiđin-1-yl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(1-(1-(8-oxa-3-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(3,3-đimetylmorpholino)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(3-hyđroxy-3-(triflometyl)azetiđin-1-yl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(1-(metyl(oxetan-3-yl)amino)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(1-(2-oxooxazolidin-3-yl)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(1-(2-oxopyriđin-1(2H)-yl)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(1-(2-oxo-5-(triflometyl)pyriđin-1(2H)-yl)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(1-(pyriđin-3-yloxy)butan-2-yl)piperiđin-2-on;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(1-(tetrahyđrofuran-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(1-(5-oxotetrahyđrofuran-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(1-(tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(1-(1-(benzo[d]thiazol-2-yl)propyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(1-(3-metylisoxazol-5-yl)propyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(6-clopyriđin-2-yl)propyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(1-(pyriđin-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(1-(pyriđin-2-yl)butyl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2-xyclopropyl-1-(pyriđin-2-yl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(1-(pyriđin-3-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(1-(pyrazin-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(1-(pyrimiđin-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(1-(6-metylpyriđin-2-yl)propyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(1-(pyriđin-4-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(1-(6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(1-(1-(6-bromopyriđin-2-yl)propyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(1-(thiazol-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(6-(2-hyđroxypropan-2-yl)pyriđin-2-yl)propyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(6-xyclopropylpyriđin-2-yl)propyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(3,3,3-triflo-1-(pyriđin-2-yl)-propyl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(2-metyl-1-(pyriđin-2-yl)propyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

3-((1H-tetrazol-5-yl)metyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(pentan-3-yl)piperiđin-2-on;

5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-(2,3-đihyđroxypropyl)-1-(2-hyđroxypentan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on;

2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)xyclopropanaxit carboxylic;

axit 2-(1-(2-(tert-butoxy)-1-xyclopropyl-2-oxoetyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-etoxy-2-oxoetyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-hyđroxyetyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-hyđroxybutyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)etyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2-(xyclopropansulfonamiđo)-1-xyclopropyletyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(etylsulfonamiđo)etyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-hyđroxypropyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(1-metyletylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic axit;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2-hyđroxy-4-metylpentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic; hoặc

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropyl(pyriđin-2-yl)metyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic.

Theo khía cạnh khác, còn được bộc lộ ở đây là hợp chất, hoặc muối dược dụng của chúng, được chọn trong số:

axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2S,3S)-2-hyđroxypentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2R,3S)-2-hyđroxypentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(1,1-đimetyletylsulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(N,2-đimetylpropan-2-ylsulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(N,1-đimetylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((1S,2R)-1-xyclopropyl-2-hyđroxypropyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic; hoặc

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((1S,2S)-1-xyclopropyl-2-hyđroxypropyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic.

Theo khía cạnh khác, còn được bộc lộ ở đây là hợp chất, hoặc muối dược dụng của chúng, được chọn trong số:

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2-hyđroxypentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2-hyđroxypentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(1,1-đimetyletylsulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(N,2-đimetylpropan-2-ylsulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(N,1-đimetylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(N-metylxyclopropansulf-onamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic; hoặc

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-hyđroxypropyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic.

Theo khía cạnh khác, còn được bộc lộ ở đây là hợp chất, hoặc muối dược dụng của chúng, được chọn trong số:

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(thiophen-2-sulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-metylthiophen-2-sulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-(5-clothiophen-2-sulfonamiđo)-1-xyclopropyletyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(5-clo-N-metylthiophen-2-sulfonamiđo)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-(điflometyl)-2-metylpropan-2-ylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-(điflometyl)etylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-(điflometyl)xyclopropansulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

1-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-(xyclopropansulfonamiđo)-1-xyclopropyletyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)xyclopropanaxit carboxylic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-(2-flophenyl)etylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-(2-flophenyl)metylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-phenylxyclopropansulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-phenyletylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(etylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-(3-flophenyl)etylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-(N-(2-xyanophenyl)metylsulfonamiđo)-1-xyclopropyletyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(propylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-phenylmetylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-(N-(3-xyanophenyl)metylsulfonamiđo)-1-xyclopropyletyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-(pyriđin-3-yl)metylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-(thiophen-2-ylmetyl)metylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-(3-metoxybenzyl)metylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(phenylmetylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(pyriđin-2-ylmetylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(pyriđin-3-ylmetylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-(pyriđin-2-yl)metylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(metylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-etylmetylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-isopropylmetylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(1-metyletylsulfonamiđo)etyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-(xyclobutansulfonamiđo)-1-xyclopropyletyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-(xyclopentansulfonamiđo)-1-xyclopropyletyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-3-metyl-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(xyclopropansulfonamiđo)-3-metylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(etylsulfonamiđo)-3-metylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(xyclobutansulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(N-etylxyclobutansulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(phenylsulfonyl)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(metylsulfonyl)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(propylsulfonyl)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(isobutylsulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-((xyclobutylmetyl)sulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(xyclopentylsulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(oxetan-3-ylsulfonyl)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(((3-metyloxetan-3-yl)metyl)sulfonyl)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)sulfonyl)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-((2-hyđroxy-2-metylpropyl)sulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-((R)-sec-butylsulfonyl)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-((S)-sec-butylsulfonyl)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-(xyclopentylsulfonyl)-1-xyclopropyletyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(((3-metyloxetan-3-yl)metyl)sulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(phenylsulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(o-tolylsulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-((2-clophenyl)sulfonyl)-1-xyclopropyletyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-((4-clophenyl)sulfonyl)-1-xyclopropyletyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-((4-flophenyl)sulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(pyriđin-4-ylsulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-((2-clo-4-flophenyl)sulfonyl)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-((2,2,2-trifloetyl)sulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-((triflometyl)sulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(phenylsulfonyl)etyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-((2-clophenyl)sulfonyl)-1-xyclopropyletyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-((2-flophenyl)sulfonyl)etyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-((3-flophenyl)sulfonyl)etyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-((4-flophenyl)sulfonyl)etyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(propylsulfonyl)etyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(butylsulfonyl)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(isopentylsulfonyl)etyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-(xyclopentylsulfonyl)-1-xyclopropyletyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-(xyclohexylsulfonyl)-1-xyclopropyletyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(metylsulfonyl)etyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-3-metyl-1-((2,2,2-trifloetyl)sulfonyl)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(*tert*-butylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(etylsulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(xyclopropylsulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(isopropylsulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(tert-butylsulfonyl)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(xyclobutylsulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-1-((S)-1-(etylsulfonyl)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-1-((S)-1-(isopropylsulfonyl)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(tert-butylsulfonyl)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(xyclobutylsulfonyl)butan-2-yl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(xyclopropylsulfonyl)butan-2-yl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(etylsulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(isopropylsulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(*tert*-butylsulfonyl)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-(xyclobutylsulfonyl)-1-xyclopropyletyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(xyclopropylsulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(metylsulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(tert-pentylsulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-((2,4-điflophenyl)sulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(etylsulfonyl)etyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(isopropylsulfonyl)etyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(*tert*-butylsulfonyl)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(xyclopropylsulfonyl)etyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(etylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-3,3-đimetyl-1-(metylsulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(etylsulfonyl)-3,3-đimetylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(isopropylsulfonyl)-3,3-đimetylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(pentan-3-ylsulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-((S)-isopropylsulfinyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-((R)-isopropylsulfinyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic; thêm chất đồng phân phân cực nữa;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((2S,3S)-2-(metylsulfonyl)pentan-3-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((2R,3S)-2-(metylsulfonyl)pentan-3-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2S,3S)-2-(etylsulfonyl)pentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2R,3S)-2-(etylsulfonyl)pentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-(oxetan-3-yl-)sulfamoyl)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)sulfamoyl)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-(oxetan-3-ylmetyl)sulfamoyl)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(N-(*tert*-butyl)sulfamoyl)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-metylsulfamoyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N,N-đimetylsulfamoyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-isopropylsulfamoyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(morpholinosulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(piperiđin-1-ylsulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(pyroliđin-1-ylsulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(azetiđin-1-ylsulfonyl)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-((N,N-đimetylsulfamoyl)amino)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-((N,N-đimetylsulfamoyl)(metyl)amino)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(3-metyl-2,5-đioxoimiđazoliđin-1-yl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(3,4,4-trimetyl-2,5-đioxoimiđazoliđin-1-yl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(4,4-đimetyl-2,5-đioxoimiđazoliđin-1-yl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(3-isopropyl-2,2-đioxiđo-4-oxo-3,4-đihyđro-1H-benzo[c][1,2,6]thiadiazin-1-yl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(2-oxo-2,3-đihyđro-1H-benzo[d]imiđazol-1-yl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clo-4-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(etylsulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metyletylsulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(metylsulfonyl)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(etylsulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(xyclopropylsulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(*tert*-butylsulfonyl)butan-2-yl)-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(isopropylsulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-6-(4-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-3-yl)-1-((S)-1-(xyclopropylsulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(tert-butylsulfonyl)butan-2-yl)-6-(4-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-6-(4-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-3-yl)-1-((S)-1-(xyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-6-(4-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-3-yl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-1-((S)-1-(etylsulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-((S)-morpholin-2-yl)propyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-((R)-morpholin-2-yl)propyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((R)-1-((S)-morpholin-2-yl)propyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((R)-1-((R)-morpholin-2-yl)propyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((R)-1-((R)-morpholin-2-yl)propyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((R)-1-((S)-morpholin-2-yl)propyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-3-(2-morpholinoetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-(2-(1,1-đioxiđothiomorpholino)etyl)-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxo-3-(2-(pyroliđin-1-yl)etyl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-(2-(đimetylamino)etyl)-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-3-(2-morpholinoetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetamit;

2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-3-(2-morpholinoetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetamit;

axit (1R,3S,6S,7R)-7-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-5-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfon amiđo)butan-2-yl)-4-oxo-5-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic;

axit (3S,6S,7R)-7-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-5-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-4-oxo-5-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2S,3S)-1,2-đihyđroxypentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2R,3S)-1,2-đihyđroxypentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2R,3S)-1,2-đihyđroxypentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2S,3S)-1,2-đihyđroxypentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((1S,2S)-1-xyclopropyl-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((1R,2S)-1-xyclopropyl-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3*S*,5*R*,6*S*)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-6-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-6-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

(3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)butan-2-yl)-3-((6-metoxypyriđin-2-yl)metyl)piperiđin-2-on;

(3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)butan-2-yl)-3-((6-metoxypyriđin-2-yl)metyl)piperiđin-2-on;

(3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)butan-2-yl)-3-((6-hyđroxypyriđin-2-yl)metyl)piperiđin-2-on;

(3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)butan-2-yl)-3-((6-hyđroxypyriđin-2-yl)metyl)piperiđin-2-on;

(3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)butan-2-yl)-3-((6-metoxypyriđin-2-yl)metyl)-3-metylpiperiđin-2-on;

(3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)butan-2-yl)-3-((6-metoxypyriđin-2-yl)metyl)-3-metylpiperiđin-2-on;

(3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)butan-2-yl)-3-((6-hyđroxypyriđin-2-yl)metyl)-3-metylpiperiđin-2-on;

(3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)butan-2-yl)-3-((6-hyđroxypyriđin-2-yl)metyl)-3-metylpiperiđin-2-on;

(3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(etylsulfonyl)etyl)-3-(3-hyđroxy-2-oxopropyl)-3-metylpiperiđin-2-on;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(đietylamino)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(đimetylamino)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic; hoặc

(2S,3S,5S,6R,7aR,10aS)-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-3-etyl-2,7a-đimetylhexahyđrofuro[2,3-b]oxazolo[3,2-a]pyriđin-9(5H)-on.

Theo khía cạnh khác, còn được bộc lộ ở đây là hợp chất, hoặc muối dược dụng của chúng, được chọn trong số:

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(thiophen-2-sulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(N-metylthiophen-2-sulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2-(5-clothiophen-2-sulfonamiđo)-1-xyclopropyletyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(1-(2-(5-clo-N-metylthiophen-2-sulfonamiđo)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(N-(điflometyl)-2-metylpropan-2-ylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(N-(điflometyl)etylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(N-(điflometyl)xyclopropansulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

1-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2-(xyclopropansulfonamiđo)-1-xyclopropyletyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)xyclopropanaxit carboxylic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(N-(2-flophenyl)etylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(N-(2-flophenyl)metylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(N-phenylxyclopropansulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(N-phenyletylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(etylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(N-(3-flophenyl)etylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2-(N-(2-xyanophenyl)metylsulfonamiđo)-1-xyclopropyletyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(propylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(N-phenylmetylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2-(N-(3-xyanophenyl)metylsulfonamiđo)-1-xyclopropyletyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(N-(pyriđin-3-yl)metylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(N-(thiophen-2-ylmetyl)-metylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(N-(3-metoxybenzyl)metylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(phenylmetylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(pyriđin-2-ylmetylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(pyriđin-3-ylmetylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(N-(pyriđin-2-yl)metylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(metylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(N-etylmetylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(N-isopropylmetylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(1-metyletylsulfonamiđo)etyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2-(xyclobutansulfonamiđo)-1-xyclopropyletyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2-(xyclopentansulfonamiđo)-1-xyclopropyletyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(3-metyl-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(xyclopropansulfonamiđo)-3-metylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(etylsulfonamiđo)-3-metylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(xyclobutansulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(N-etylxyclobutansulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(1-(phenylsulfonyl)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(1-(metylsulfonyl)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(1-(propylsulfonyl)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(isobutylsulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-((xyclobutylmetyl)sulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(xyclopentylsulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(1-(oxetan-3-ylsulfonyl)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(1-(((3-metyloxetan-3-yl)metyl)sulfonyl)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(1-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)sulfonyl)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-((2-hyđroxy-2-metylpropyl)sulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(1-(1-(-sec-butylsulfonyl)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2-(xyclopentylsulfonyl)-1-xyclopropyletyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(((3-metyloxetan-3-yl)metyl)sulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(phenylsulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(o-tolylsulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2-((2-clophenyl)sulfonyl)-1-xyclopropyletyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2-((4-clophenyl)sulfonyl)-1-xyclopropyletyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-((4-flophenyl)sulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(pyriđin-4-ylsulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(1-(2-((2-clo-4-flophenyl)sulfonyl)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-((2,2,2-trifloetyl)sulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-((triflometyl)sulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(phenylsulfonyl)etyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2-((2-clophenyl)sulfonyl)-1-xyclopropyletyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-((2-flophenyl)sulfonyl)etyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-((3-flophenyl)sulfonyl)etyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-((4-flophenyl)sulfonyl)etyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(propylsulfonyl)etyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(1-(2-(butylsulfonyl)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(isopentylsulfonyl)etyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2-(xyclopentylsulfonyl)-1-xyclopropyletyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2-(xyclohexylsulfonyl)-1-xyclopropyletyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(metylsulfonyl)etyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(3-metyl-1-((2,2,2-trifloetyl)sulfonyl)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(1-(1-(*tert*-butylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(3-metyl-1-(metylsulfonyl)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(etylsulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(xyclopropylsulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(isopropylsulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(1-(1-(tert-butylsulfonyl)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(xyclobutylsulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-1-(1-(etylsulfonyl)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-1-(1-(isopropylsulfonyl)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(1-(1-(tert-butylsulfonyl)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(xyclobutylsulfonyl)butan-2-yl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(xyclopropylsulfonyl)butan-2-yl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(etylsulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(isopropylsulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(1-(2-(*tert*-butylsulfonyl)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2-(xyclobutylsulfonyl)-1-xyclopropyletyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(xyclopropylsulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(metylsulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(tert-pentylsulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-((2,4-điflophenyl)sulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(etylsulfonyl)etyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(isopropylsulfonyl)etyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(1-((2-(*tert*-butylsulfonyl)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(xyclopropylsulfonyl)etyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(etylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(3,3-đimetyl-1-(metylsulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(etylsulfonyl)-3,3-đimetylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(isopropylsulfonyl)-3,3-đimetylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(pentan-3-ylsulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(isopropylsulfinyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(2-(metylsulfonyl)pentan-3-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2-(etylsulfonyl)pentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(1-(N-(oxetan-3-yl)sulfamoyl)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(1-(N-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-sulfamoyl)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(1-(N-(oxetan-3-ylmetyl)sulfamoyl)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(1-(2-(N-(*tert*-butyl)sulfamoyl)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(N-metylsulfamoyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(N,N-đimetylsulfamoyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(N-isopropylsulfamoyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(morpholinosulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(piperiđin-1-ylsulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(pyroliđin-1-ylsulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(1-(2-(azetiđin-1-ylsulfonyl)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-((N,N-đimetylsulfamoyl)-amino)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-((N,N-đimetylsulfamoyl)(-metyl)amino)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(3-metyl-2,5-đioxoimiđazoliđin-1-yl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(3,4,4-trimetyl-2,5-đioxoimiđazoliđin-1-yl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(4,4-đimetyl-2,5-đioxoimiđazoliđin-1-yl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(3-isopropyl-2,2-đioxiđo-4-oxo-3,4-đihyđro-1H-benzo[c][1,2,6]thiadiazin-1-yl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(2-oxo-2,3-đihyđro-1H-benzo[d]imiđazol-1-yl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clo-4-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(etylsulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(1-(N-metyletylsulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(1-(metylsulfonyl)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(etylsulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(xyclopropylsulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(1-(1-(*tert*-butylsulfonyl)butan-2-yl)-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(isopropylsulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(6-(4-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-3-yl)-1-(1-(xyclopropylsulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(1-(1-(tert-butylsulfonyl)butan-2-yl)-6-(4-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(6-(4-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-3-yl)-1-(1-(xyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(6-(4-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-3-yl)-3-metyl-1-(1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-1-(1-(etylsulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(1-(morpholin-2-yl)propyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-3-(2-morpholinoetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-(2-(1,1-đioxiđothiomorpholino)etyl)-1-(1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxo-3-(2-(pyroliđin-1-yl)etyl)piperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-(2-(đimetylamino)etyl)-1-(1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-3-(2-morpholinoetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetamit;

axit 7-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-5-(1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-4-oxo-5-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1,2-đihyđroxypentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-6-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)butan-2-yl)-3-((6-metoxypyriđin-2-yl)metyl)piperiđin-2-on;

5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)butan-2-yl)-3-((6-hyđroxypyriđin-2-yl)metyl)piperiđin-2-on;

5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)butan-2-yl)-3-((6-metoxypyriđin-2-yl)metyl)-3-metylpiperiđin-2-on;

5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)butan-2-yl)-3-((6-hyđroxypyriđin-2-yl)metyl)-3-metylpiperiđin-2-on;

(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-xyclopropyl-2-(etylsulfonyl)etyl)-3-(3-hyđroxy-2-oxopropyl)-3-metylpiperiđin-2-on;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(đietylamino)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(đimetylamino)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic; hoặc

6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-3-etyl-2,7a-đimetylhexahyđrofuro[2,3-b]oxazolo[3,2-a]pyriđin-9(5H)-on.

Theo khía cạnh khác, còn được bộc lộ ở đây là hợp chất, hoặc muối dược dụng của chúng, được chọn trong số:

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(metylsulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(tert-butylsulfonyl)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(isopropylsulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(isopropylsulfonyl)-3,3-đimetylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(etylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(etylsulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-phenylxyclopropansulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic; hoặc

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất, hoặc muối dược dụng của chúng, được chọn trong số:

axit 2-(-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(-1-xyclopropyl-2-(metylsulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(-1-(-1-(tert-butylsulfonyl)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(-1-(isopropylsulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(-1-(isopropylsulfonyl)-3,3-đimetylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(-1-(etylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(-1-(etylsulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(-1-xyclopropyl-2-(N-phenylxyclopropansulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(-1-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(-1-xyclopropyl-2-(metylsulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

axit 2-(-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic; hoặc

axit 2-(-1-(-1-(tert-butylsulfonyl)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic.

Còn được bộc lộ ở đây là các dược phẩm chứa hợp chất theo khía cạnh hoặc phương án bất kỳ trong số các khía cạnh và các phương án nêu trên, hoặc muối dược dụng của chúng, cùng với tá dược dược dụng, chất pha loãng hoặc chất mang.

Còn được bộc lộ ở đây là hợp chất theo khía cạnh bất kỳ hoặc phương án bất kỳ trong số các khía cạnh và các phương án nêu trên, hoặc muối dược dụng của chúng, với liều hữu hiệu để điều trị bệnh ung thư ở đối tượng có nhu cầu điều trị,

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ "H" biểu thị một nguyên tử hyđro. Gốc này có thể được gắn, ví dụ, vào nguyên tử oxy để tạo ra gốc hyđroxyl.

Thuật ngữ "alkyl", khi được sử dụng, dù riêng lẻ hoặc trong các thuật ngữ khác như "haloalkyl" hoặc "alkylamino", bao hàm nghĩa là các gốc mạch thẳng hoặc mạch nhánh có một đến mười hai nguyên tử cacbon. Các gốc alkyl được ưu tiên hơn nữa là các gốc "alkyl thấp" có một đến sáu nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các gốc này bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, pentyl, isoamyl, hexyl và các nhóm tương tự. Được ưu tiên hơn nữa là các gốc alkyl thấp có một hoặc hai nguyên tử cacbon. Thuật ngữ “alkylenyl” hoặc “alkylen” bao hàm nghĩa là các gốc alkyl hóa trị hai bắc cầu như metylenyl hoặc etylenyl. Thuật ngữ "alkyl thấp được thế bằng R^{2}" không bao gồm gốc axetal. Thuật ngữ “alkyl” còn bao gồm các gốc alkyl, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon trong mạch được thế bằng nguyên tử khác loại được chọn trong số các nguyên tử oxy, nitơ, hoặc lưu huỳnh.

Thuật ngữ "alkenyl" bao hàm nghĩa là các gốc mạch thẳng hoặc mạch nhánh có ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon gồm hai đến mười hai nguyên tử cacbon. Các gốc alkenyl được ưu tiên hơn nữa là các gốc "alkenyl thấp" có hai đến sáu nguyên tử cacbon. Các gốc alkenyl thấp được ưu tiên nhất là các gốc có hai đến bốn nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các gốc alkenyl bao gồm etenyl, propenyl, alyl, propenyl, butenyl và 4-metylbutenyl. Các thuật ngữ "alkenyl" và "alkenyl thấp", bao hàm các gốc có định hướng "cis" và "trans", hoặc theo cách khác, định hướng "E" và "Z".

Thuật ngữ "alkynyl" biểu thị các gốc mạch thẳng hoặc mạch nhánh có ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon và có hai đến mười hai nguyên tử cacbon. Các gốc alkynyl được ưu tiên hơn nữa là các gốc "alkynyl thấp" có hai đến sáu nguyên tử cacbon. Được ưu tiên nhất là các gốc alkynyl thấp có hai đến bốn nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các gốc này bao gồm propargyl, và butynyl, và các gốc tương tự.

Các gốc alkyl, alkylenyl, alkenyl, và alkynyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm chức như halo, hyđroxy, nitro, amino, xyano, haloalkyl, aryl, heteroaryl, và heteroxyclo và các gốc tương tự.

Thuật ngữ "halo" có nghĩa là halogen như các nguyên tử flo, clo, brom hoặc iot.

Thuật ngữ "haloalkyl" bao hàm nghĩa là các gốc, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon bất kỳ của alkyl được thế bằng halo như được định nghĩa trên đây. Các gốc được bao hàm cụ thể là các gốc monohaloalkyl, đihaloalkyl và polyhaloalkyl, kể cả perhaloalkyl. Ví dụ, gốc monohaloalkyl này có thể chứa nguyên tử iot, brom, clo hoặc flo. Các gốc đihalo và polyhaloalkyl có thể có hai hoặc nhiều nguyên tử halo giống nhau hoặc kết hợp các gốc halo khác nhau. "Haloalkyl thấp" bao hàm nghĩa là các gốc có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Được ưu tiên hơn nữa là các gốc haloalkyl thấp có một đến ba nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các gốc haloalkyl bao gồm flometyl, điflometyl, triflometyl, clometyl, điclometyl, triclometyl, pentafloetyl, heptaflopropyl, difloclometyl, đicloflometyl, difloetyl, điflopropyl, đicloetyl và điclopropyl.

Thuật ngữ "perfloalkyl" có nghĩa các gốc alkyl có tất cả các nguyên tử hyđro được thế bằng nguyên tử flo. Các ví dụ bao gồm triflometyl và pentafloetyl.

Thuật ngữ "hyđroxyalkyl" bao hàm nghĩa là các gốc alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có một đến mười nguyên tử cacbon nguyên tử bất kỳ trong số các nguyên tử này có thể được thế bằng một hoặc nhiều gốc hyđroxyl. Các gốc hyđroxyalkyl được ưu tiên hơn nữa là các gốc "hyđroxyalkyl thấp" có một đến sáu nguyên tử cacbon và một hoặc nhiều gốc hyđroxyl. Các ví dụ về các gốc này bao gồm hyđroxymetyl, hyđroxyetyl, hyđroxypropyl, hyđroxybutyl và hyđroxyhexyl. Được ưu tiên hơn nữa là các gốc hyđroxyalkyl thấp có một đến ba nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "alkoxy" bao hàm nghĩa là các gốc mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa oxy, mỗi gốc có phần alkyl gồm một đến mười nguyên tử cacbon. Các gốc alkoxy được ưu tiên hơn nữa là các gốc "alkoxy thấp" có một đến sáu nguyên tử

cacbon. Các ví dụ về các gốc này bao gồm metoxy, etoxy, propoxy, butoxy và *tert*-butoxy. Được ưu tiên hơn nữa là các gốc alkoxy thấp có một đến ba nguyên tử cacbon. Các gốc alkoxy có thể được thế tiếp bằng một hoặc nhiều nguyên tử halo, như flo, clo hoặc brom, để tạo ra các gốc "haloalkoxy". Được ưu tiên hơn nữa là các gốc haloalkoxy thấp có một đến ba nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các gốc này bao gồm flometoxy, clometoxy, triflometoxy, trifloetoxy, floetoxy và flopropoxy.

Thuật ngữ "aryl", khi được dùng riêng lẻ hoặc kết hợp, có nghĩa là hệ vòng cacbon thơm chứa một hoặc hai nhân, trong đó các nhân này có thể được gắn vào nhau theo cách được ngưng tụ. Thuật ngữ "aryl" bao hàm nghĩa là các gốc thơm như phenyl, naphtyl, inđenyl, tetrahyđronaphtyl, và inđanyl. Aryl được ưu tiên hơn nữa là phenyl. Nhóm "aryl" có thể có 1 hoặc nhiều phần tử thế như alkyl thấp, hyđroxyl, halo, haloalkyl, nitro, xyano, alkoxy, và alkylamino thấp, và các nhóm tương tự. Phenyl được thế bằng -O-CH_2-O- tạo ra phần tử thế aryl benzođioxolyl.

Thuật ngữ "heteroxyclyl" (hoặc "heteroxyclo") bao hàm nghĩa là các gốc vòng no, no một phần và không no chứa nguyên tử khác loại, trong đó các nguyên tử khác loại có thể được chọn trong số nitơ, lưu huỳnh và oxy. Gốc này không bao gồm các nhân chứa các phần -O-O-, -O-S- hoặc -S-S-. Nhóm "heteroxyclyl" có thể có 1 đến 4 phần tử thế như hyđroxyl, Boc, halo, haloalkyl, xyano, alkyl thấp, aralkyl thấp, oxo, alkoxy thấp, amino và alkylamino thấp.

Các ví dụ về các gốc dị vòng no bao gồm các nhóm một vòng khác loại có 3 đến 6 cạnh no chứa 1 đến 4 nguyên tử nitơ [ví dụ, pyroliđinyl, imiđazoliđinyl, piperiđinyl, pyrolinyl, piperazinyl]; nhóm một vòng khác loại có 3 đến 6 cạnh no chứa 1 đến 2 nguyên tử oxy và 1 đến 3 nguyên tử nitơ [ví dụ, morpholinyl]; nhóm một vòng khác loại có 3 đến 6 cạnh no chứa 1 đến 2 nguyên tử lưu huỳnh và 1 đến 3 nguyên tử nitơ [ví dụ, thiazoliđinyl]. Các ví dụ về các gốc heteroxyclyl no một phần bao gồm đihyđrothienyl, đihyđropyranyl, đihyđrofuryl và đihyđrothiazolyl.

Các ví dụ về các gốc dị vòng không no, còn được gọi là các gốc "heteroaryl", bao gồm nhóm một vòng khác loại có 5 đến 6 cạnh không no chứa 1 đến 4 nguyên tử nitơ, ví dụ, pyrolyl, imiđazolyl, pyrazolyl, 2-pyriđyl, 3-pyriđyl, 4-pyriđyl, pyrimiđyl, pyrazinyl, pyriđazinyl, triazolyl [ví dụ, 4H-1,2,4-triazolyl, 1H-1,2,3-triazolyl, 2H-1,2,3-triazolyl]; nhóm một vòng khác loại có 5 đến 6 cạnh không no chứa nguyên tử

oxy, ví dụ, pyranyl, 2-furyl, 3-furyl, v.v.; nhóm một vòng khác loại có 5 đến 6 cạnh không no chứa nguyên tử lưu huỳnh, ví dụ, 2-thienyl, 3-thienyl, v.v.; nhóm một vòng khác loại có 5 đến 6 cạnh không no chứa 1 đến 2 nguyên tử oxy và 1 đến 3 nguyên tử nitơ, ví dụ, oxazolyl, isoxazolyl, oxađiazolyl [ví dụ, 1,2,4-oxađiazolyl, 1,3,4-oxađiazolyl, 1,2,5-oxađiazolyl]; nhóm một vòng khác loại có 5 đến 6 cạnh không no chứa 1 đến 2 nguyên tử lưu huỳnh và 1 đến 3 nguyên tử nitơ, ví dụ, thiazolyl, thiađiazolyl [ví dụ, 1,2,4-thiađiazolyl, 1,3,4-thiađiazolyl, 1,2,5-thiađiazolyl].

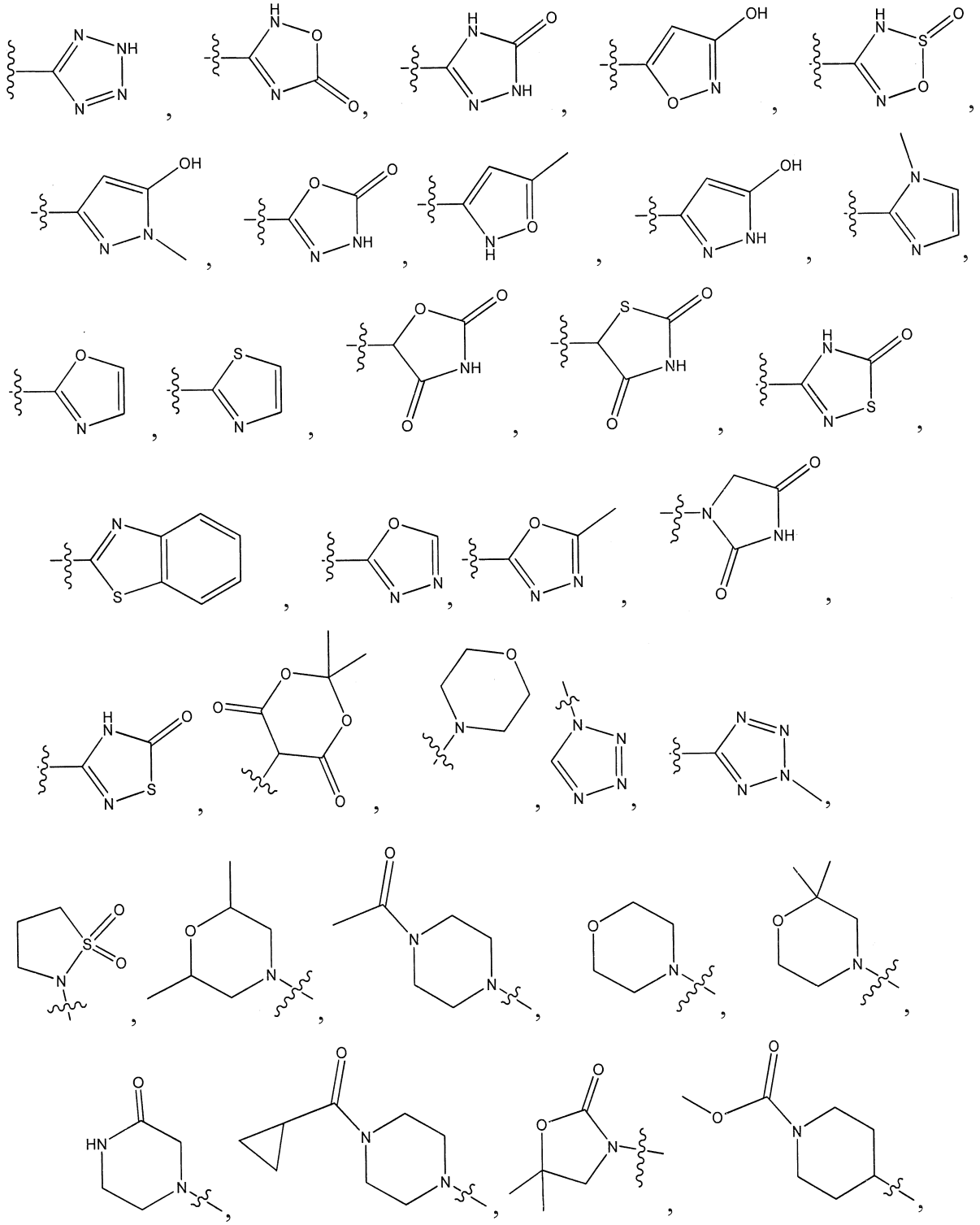
Thuật ngữ heteroxyclyl, (hoặc heteroxyclo) còn bao hàm nghĩa là các gốc, trong đó các gốc dị vòng được ngưng tụ/ngưng với các gốc aryl: nhóm dị vòng không no đã được ngưng tụ chứa 1 đến 5 nguyên tử nitơ, ví dụ, inđolyl, isoinđolyl, inđolizinyl, benzimiđazolyl, quinolyl, isoquinolyl, inđazolyl, benzotriazolyl, tetrazolopyriđazinyl [ví dụ, tetrazolo [1,5-b]pyriđazinyl]; nhóm dị vòng không no đã được ngưng tụ chứa 1 đến 2 nguyên tử oxy và 1 đến 3 nguyên tử nitơ [ví dụ benzoxazolyl, benzoxađiazolyl]; nhóm dị vòng không no đã được ngưng tụ chứa 1 đến 2 nguyên tử lưu huỳnh và 1 đến 3 nguyên tử nitơ [ví dụ, benzothiazolyl, benzothiađiazolyl]; và nhóm dị vòng no, không no một phần và không no đã được ngưng tụ chứa 1 đến 2 nguyên tử oxy hoặc lưu huỳnh [ví dụ benzofuryl, benzothienyl, 2,3-đihyđro-benzo[1,4]dioxinyl và đihyđrobenzofuryl]. Các gốc dị vòng được ưu tiên bao gồm các gốc có năm đến mười cạnh đã được ngưng tụ hoặc không được ngưng tụ. Các ví dụ được ưu tiên hơn nữa về các gốc heteroaryl bao gồm quinolyl, isoquinolyl, imiđazolyl, pyriđyl, thienyl, thiazolyl, oxazolyl, furyl và pyrazinyl. Các gốc heteroaryl được ưu tiên khác là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn trong số lưu huỳnh, nitơ và oxy, chọn trong số thienyl, furyl, pyrolyl, inđazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, triazolyl, imiđazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyriđyl, piperiđinyl và pyrazinyl.

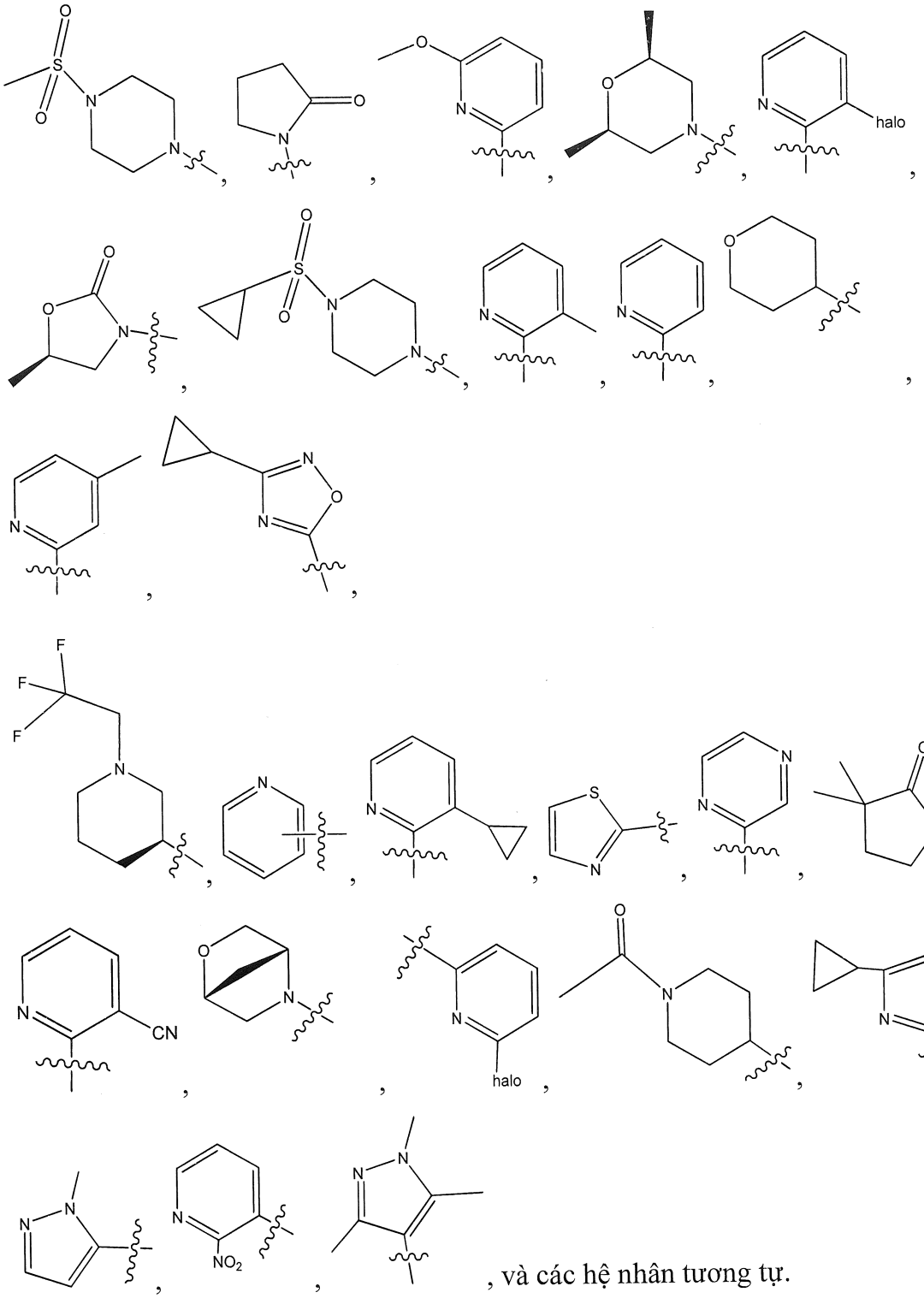
Các ví dụ cụ thể về heteroaryl không chứa nitơ bao gồm pyranyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, benzofuryl, và benzothienyl, và các nhóm tương tự.

Các ví dụ cụ thể về heteroxyclyl no một phần và no bao gồm pyroliđinyl, imiđazoliđinyl, piperiđinyl, pyrolinyl, pyrazoliđinyl, piperazinyl, morpholinyl, tetrahyđropyranyl, thiazoliđinyl, đihyđrothienyl, 2,3-đihyđro-benzo[1,4]đioxanyl, inđolinyl, isoinđolinyl, đihyđrobenzothienyl, đihyđrobenzofuryl, isochromanyl, chromanyl, 1,2-đihyđroquinolyl, 1,2,3,4-tetrahyđro-isoquinolyl, 1,2,3,4-tetrahyđro-

quinolyl, 2,3,4,4a,9,9a-hexahyđro-1H-3-aza-florenyl, 5,6,7-trihyđro-1,2,4-triazolo[3,4-a]isoquinolyl, 3,4-đihyđro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, benzo[1,4]đioxanyl, 2,3-đihyđro-1H-1λ'-benzo[d]isothiazol-6-yl, đihyđropyranyl, đihyđrofuryl và đihyđrothiazolyl, và các nhóm tương tự.

Do đó, thuật ngữ "heteroxyclo" bao hàm các hệ nhân có công thức sau:





, và các hệ nhân tương tự.

Thuật ngữ "sulfonyl", cho dù được sử dụng riêng rẽ hoặc được liên kết với các thuật ngữ khác như alkylsulfonyl, biểu thị lần lượt các gốc -SO_2- có hóa trị hai.

Các thuật ngữ "sulfamyl," "aminosulfonyl" và "sulfonamiđyl" biểu thị gốc sulfonyl được thế bằng gốc amin, tạo ra sulfonamit (-SO_2NH_2).

Thuật ngữ "alkylaminosulfonyl" bao gồm "N-alkylaminosulfonyl", trong đó các gốc sulfamyl được thế một cách độc lập bằng một hoặc hai gốc alkyl. Các gốc

alkylaminosulfonyl được ưu tiên hơn nữa là các gốc "alkylaminosulfonyl thấp" có một đến sáu nguyên tử cacbon. Được ưu tiên hơn nữa là các gốc alkylaminosulfonyl thấp có một đến ba nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các gốc alkylaminosulfonyl thấp này bao gồm N-metylaminosulfonyl, và N-etylaminosulfonyl.

Các thuật ngữ "carboxy" hoặc "carboxyl", cho dù được sử dụng riêng rẽ hoặc cùng với các thuật ngữ khác, như "carboxyalkyl", biểu thị $-CO_2H$.

Thuật ngữ "carbonyl", cho dù được sử dụng riêng rẽ hoặc cùng với các thuật ngữ khác, như "aminocarbonyl", biểu thị -(C=O)-.

Thuật ngữ "aminocarbonyl" biểu thị nhóm amit có công thức $C(=O)NH_2$.

Các thuật ngữ "N-alkylaminocarbonyl" và "N,N-đialkylaminocarbonyl" biểu thị các gốc aminocarbonyl được thế một cách độc lập lần lượt bằng một hoặc hai gốc alkyl. Được ưu tiên hơn nữa là "alkylaminocarbonyl thấp" có các gốc alkyl thấp như nêu trên đã được gắn vào gốc aminocarbonyl.

Các thuật ngữ "N-arylaminocarbonyl" và "N-alkyl-N-arylaminocarbonyl" biểu thị các gốc aminocarbonyl được thế lần lượt bằng một gốc aryl, hoặc một alkyl và một gốc aryl.

Các thuật ngữ "heteroxyclylalkylenyl" và "heteroxyclylalkyl" bao hàm các gốc alkyl đã được thế bằng vòng khác loại. Các gốc heteroxyclylalkyl được ưu tiên hơn nữa là các gốc "heteroarylalkyl có 5 hoặc 6 cạnh" có phần alkyl có một đến sáu nguyên tử cacbon và gốc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh. Được ưu tiên hơn nữa là các gốc heteroarylalkylenyl thấp có phần alkyl có một đến ba nguyên tử cacbon. Các ví dụ bao gồm các gốc này là pyriđylmetyl và thienylmetyl.

Thuật ngữ "aralkyl" bao hàm nghĩa là các gốc alkyl được thế aryl. Các gốc aralkyl có thể được ưu tiên là các gốc "aralkyl thấp" có các gốc aryl đã được gắn vào các gốc alkyl có một đến sáu nguyên tử cacbon. Được ưu tiên hơn nữa là "phenylalkylenyl" đã được gắn vào phần alkyl có một đến ba nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các gốc này bao gồm benzyl, điphenylmetyl và phenyletyl. Aryl trong aralkyl nêu trên có thể được thế tiếp thêm bằng halo, alkyl, alkoxy, halkoalkyl và haloalkoxy.

Thuật ngữ "alkylthio" bao hàm nghĩa là các gốc chứa gốc alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có một đến mười nguyên tử cacbon, đã được gắn vào nguyên tử lưu

huỳnh hóa trị hai. Được ưu tiên hơn nữa là các gốc alkylthio thấp có một đến ba nguyên tử cacbon. Ví dụ về "alkylthio" là metylthio, (CH_3S-).

Thuật ngữ "haloalkylthio" bao hàm nghĩa là các gốc chứa gốc haloalkyl, có một đến mười nguyên tử cacbon, đã được gắn vào nguyên tử lưu huỳnh hóa trị hai. Được ưu tiên hơn nữa là các gốc haloalkylthio thấp có một đến ba nguyên tử cacbon. Ví dụ về "haloalkylthio" là triflometylthio.

Thuật ngữ "alkylamino" bao hàm nghĩa là "N-alkylamino" và "N,N-đialkylamino", trong đó các nhóm amin được thế lần lượt một cách độc lập bằng một gốc alkyl và bằng hai gốc alkyl. Các gốc alkylamino được ưu tiên hơn nữa là các gốc "alkylamino thấp" có một hoặc hai gốc alkyl có một đến sáu nguyên tử cacbon, đã được gắn vào nguyên tử nitơ. Được ưu tiên hơn nữa là các gốc alkylamino thấp có một đến ba nguyên tử cacbon. Các gốc alkylamino thích hợp có thể là monoalkylamino hoặc đialkylamino như N-metylamino, N-etylamino, N,N-đimetylamino, và N,N-đietylamino, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "arylamino" biểu thị nhóm amin, mà đã được thế bằng một hoặc hai gốc aryl, như N-phenylamino. Các gốc arylamino có thể được thế tiếp trên phần nhân aryl của gốc này.

Thuật ngữ "heteroarylamino" biểu thị nhóm amin, mà đã được thế bằng một hoặc hai gốc heteroaryl, như N-thienylamino. Các gốc "heteroarylamino" có thể được thế tiếp trên phần nhân heteroaryl của gốc này.

Thuật ngữ "aralkylamino" biểu thị nhóm amin, mà đã được thế bằng một hoặc hai gốc aralkyl. Được ưu tiên hơn nữa là các gốc phenyl-C_1-C_3-alkylamino, như N-benzylamino. Các gốc aralkylamino có thể được thế tiếp trên phần nhân aryl này.

Các thuật ngữ "N-alkyl-N-arylamino" và "N-aralkyl-N-alkylamino" biểu thị các nhóm amin, mà đã được thế lần lượt một cách độc lập bằng một aralkyl và một gốc alkyl, hoặc một aryl và một gốc alkyl vào nhóm amin.

Thuật ngữ "aminoalkyl" bao hàm nghĩa là các gốc alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có một đến mười nguyên tử cacbon, nguyên tử bất kỳ trong số này có thể được thế bằng một hoặc nhiều gốc amino. Các gốc aminoalkyl được ưu tiên hơn nữa là các gốc "aminoalkyl thấp" có một đến sáu nguyên tử cacbon và một hoặc nhiều gốc

amino. Các ví dụ về các gốc này bao gồm aminometyl, aminoetyl, aminopropyl, aminobutyl và aminohexyl. Được ưu tiên hơn nữa là các gốc aminoalkyl thấp có một đến ba nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "alkylaminoalkyl" bao hàm nghĩa là các gốc alkyl được thế bằng các gốc alkylamino. Các gốc alkylaminoalkyl được ưu tiên hơn nữa là các gốc "alkylaminoalkyl thấp" chứa các gốc alkyl có một đến sáu nguyên tử cacbon. Được ưu tiên hơn nữa là các gốc alkylaminoalkyl thấp chứa các gốc alkyl có một đến ba nguyên tử cacbon. Các gốc alkylaminoalkyl thích hợp có thể là monoalkyl hoặc đialkyl được thế, như N-metylaminometyl, N,N-đimetyl-aminoetyl, và N,N-đietylaminometyl, và các gốc tương tự.

Thuật ngữ "alkylaminoalkoxy" bao hàm nghĩa là các gốc alkoxy được thế bằng các gốc alkylamino. Các gốc alkylaminoalkoxy được ưu tiên hơn nữa là các gốc "alkylaminoalkoxy thấp" chứa các gốc alkoxy có một đến sáu nguyên tử cacbon. Được ưu tiên hơn nữa là các gốc alkylaminoalkoxy thấp chứa các gốc alkyl có một đến ba nguyên tử cacbon. Các gốc alkylaminoalkoxy thích hợp có thể là monoalkyl hoặc đialkyl được thế, như N-metylaminoetoxy, N,N-đimetylaminoetoxy, và N,N-đietylaminoetoxy, và các gốc tương tự.

Thuật ngữ "alkylaminoalkoxyalkoxy" bao hàm nghĩa là các gốc alkoxy được thế bằng các gốc alkylaminoalkoxy. Các gốc alkylaminoalkoxyalkoxy được ưu tiên hơn nữa là các gốc "alkylaminoalkoxyalkoxy thấp" chứa các gốc alkoxy có một đến sáu nguyên tử cacbon. Được ưu tiên hơn nữa là các gốc alkylaminoalkoxyalkoxy thấp chứa các gốc alkyl có một đến ba nguyên tử cacbon. Các gốc alkylaminoalkoxyalkoxy thích hợp có thể là monoalkyl hoặc đialkyl được thế, như N-metylaminometoxyetoxy, N-metylaminoetoxyetoxy, N,N-đimetylaminoetoxyetoxy, và N,N-đietylaminometoxymetoxy, và các gốc tương tự.

Thuật ngữ "carboxyalkyl" bao hàm nghĩa là các gốc alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có một đến mười nguyên tử cacbon, nguyên tử bất kỳ trong số này có thể được thế bằng một hoặc nhiều gốc carboxy. Các gốc carboxyalkyl được ưu tiên hơn nữa là các gốc "carboxyalkyl thấp" có một đến sáu nguyên tử cacbon và một gốc carboxy. Các ví dụ về các gốc này bao gồm carboxymetyl, và carboxypropyl, và các

gốc tương tự. Được ưu tiên hơn nữa là các gốc carboxyalkyl thấp có một đến ba nhóm CH_2.

Thuật ngữ "halosulfonyl" bao hàm nghĩa là các gốc sulfonyl được thế bằng gốc halogen. Các ví dụ về các gốc halosulfonyl này bao gồm closulfonyl và flosulfonyl.

Thuật ngữ "arylthio" bao hàm nghĩa là các gốc aryl có sáu đến mười nguyên tử cacbon, đã được gắn vào nguyên tử lưu huỳnh hóa trị hai. Ví dụ về "arylthio" là phenylthio.

Thuật ngữ "aralkylthio" bao hàm nghĩa là các gốc aralkyl như nêu trên, đã được gắn vào nguyên tử lưu huỳnh hóa trị hai. Được ưu tiên hơn nữa là các gốc phenyl-C_1-C_3-alkylthio. Ví dụ về "aralkylthio" là benzylthio.

Thuật ngữ "aryloxy" bao hàm nghĩa là các gốc aryl tùy ý được thế, như được định nghĩa trên đây, đã được gắn vào nguyên tử oxy. Các ví dụ về các gốc này bao gồm phenoxy.

Thuật ngữ "aralkoxy" bao hàm nghĩa là các gốc aralkyl chứa oxy đã được gắn qua nguyên tử oxy vào các gốc khác. Được ưu tiên hơn nữa các gốc aralkoxy là các gốc "aralkoxy thấp" có các gốc phenyl đã tùy ý được thế được gắn vào gốc alkoxy thấp như nêu trên.

Thuật ngữ "heteroaryloxy" bao hàm nghĩa là các gốc heteroaryl tùy ý được thế, như được định nghĩa trên đây, đã được gắn vào nguyên tử oxy.

Thuật ngữ "heteroarylalkoxy" bao hàm nghĩa là các gốc heteroarylalkyl chứa oxy đã được gắn qua nguyên tử oxy vào các gốc khác. Được ưu tiên hơn nữa các gốc heteroarylalkoxy là các gốc "heteroarylalkoxy thấp" chứa các gốc heteroaryl tùy ý được thế đã được gắn vào gốc alkoxy thấp như nêu trên.

Thuật ngữ "xycloalkyl" bao gồm các nhóm vòng cacbon no. Các nhóm xycloalkyl được ưu tiên bao gồm các nhân C_3-C_6. Các hợp chất được ưu tiên hơn nữa bao gồm, xyclopentyl, xyclopropyl, và xyclohexyl.

Thuật ngữ “xycloalkylalkyl" bao hàm nghĩa là các gốc alkyl đã được thế xycloalkyl. Các gốc xycloalkylalkyl có thể được ưu tiên là các gốc "xycloalkylalkyl thấp" chứa các gốc xycloalkyl đã được gắn vào các gốc alkyl có một đến sáu nguyên tử cacbon. Được ưu tiên hơn nữa là "xycloalkylalkyl có 5 đến 6 cạnh" đã được gắn vào

phần alkyl có một đến ba nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các gốc này bao gồm xyclohexylmetyl. Xycloalkyl trong các gốc nêu trên có thể được thế tiếp thêm bằng halo, alkyl, alkoxy và hyđroxy.

Thuật ngữ "xycloalkenyl" bao gồm các nhóm vòng cacbon có một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon, kể cả các hợp chất "xycloalkyldienyl". Các nhóm xycloalkenyl được ưu tiên bao gồm các nhân C_3-C_6. Các hợp chất được ưu tiên hơn nữa bao gồm, ví dụ, xyclopentenyl, xyclopentađienyl, xyclohexenyl và xycloheptađienyl.

Thuật ngữ "chứa" có nghĩa mở, bao gồm thành phần đã nêu nhưng không loại trừ các nguyên tố khác.

Nhóm hoặc nguyên tử mà thay thế nguyên tử hyđro còn được gọi là phần tử thế.

Phân tử hoặc nhóm cụ thể bất kỳ có thể có một hoặc nhiều phần tử thế tùy theo số lượng của nguyên tử hyđro mà có thể được thế.

Ký hiệu "–" thể hiện liên kết cộng hóa trị và còn có thể được sử dụng trong nhóm gốc để chỉ điểm gắn vào nhóm khác. Trong các công thức hóa học, biểu tượng này thường được sử dụng để biểu thị nhóm metyl trong phân tử.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu để điều trị bệnh" có nghĩa lượng của hợp chất làm giảm, làm thuyên giảm hoặc loại bỏ một hoặc nhiều triệu chứng bệnh hoặc tình trạng bệnh lý cụ thể, hoặc ngăn ngừa hoặc trì hoãn sự bắt đầu của một trong số nhiều triệu chứng bệnh hoặc tình trạng bệnh lý cụ thể.

Các thuật ngữ "bệnh nhân" và "đối tượng" có thể được sử dụng thay thế nhau và có nghĩa là động vật, như chó, mèo, bò cái, ngựa, cừu và người. Các bệnh nhân cụ thể là động vật có vú. Thuật ngữ bệnh nhân bao gồm cả nam giới và nữ giới.

Thuật ngữ "dược dụng" có nghĩa là hợp chất được quy chiếu, như hợp chất có công thức I, hoặc muối của hợp chất có công thức I, hoặc chế phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc tá dược cụ thể, là thích hợp để dùng cho bệnh nhân.

Các thuật ngữ "điều trị bệnh", "điều trị" hoặc "việc điều trị" và thuật ngữ tương tự bao gồm việc điều trị nhằm mục đích dự phòng (ví dụ, phòng ngừa) và điều trị làm giảm bệnh.

Thuật ngữ "tá dược" có nghĩa chất phụ gia, chất mang, chất pha loãng, tá dược dược dụng bất kỳ, hoặc thành phần khác, ngoài thành phần dược chất (Active Pharmaceutical Ingredient - API), mà thường được đưa vào để bào chế và/hoặc dùng cho bệnh nhân.

Các hợp chất theo sáng chế được cho bệnh nhân dùng với lượng có tác dụng điều trị bệnh. Các hợp chất có thể được dùng riêng rẽ hoặc là một phần của dược phẩm hoặc chế phẩm dược dụng. Ngoài ra, các hợp chất hoặc các dược phẩm có thể được dùng toàn bộ một lần, ví dụ, bằng cách tiêm liều cao, nhiều lần, như bằng cách đợt dùng viên nén, hoặc phân phối gần như đều trong một khoảng thời gian, ví dụ, bằng cách áp dụng cách cách phân phối qua da. Cũng cần phải lưu ý rằng liều dùng của hợp chất này có thể được thay đổi sau một khoảng thời gian.

Ngoài, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng riêng rẽ, kết hợp với các hợp chất khác theo sáng chế, hoặc với các dược chất khác. Các dược chất khác có thể nhằm để điều trị cùng bệnh hoặc tình trạng bệnh lý như các hợp chất theo sáng chế hoặc bệnh hoặc tình trạng bệnh lý khác. Nếu bệnh nhân nhận hoặc sẽ nhận nhiều dược chất, thì các dược chất này có thể được dùng đồng thời, hoặc lần lượt. Ví dụ, trong trường hợp viên nén, các hoạt chất có thể được tìm thấy trong một viên nén hoặc trong các viên nén riêng rẽ, mà có thể được dùng một lần hoặc lần lượt theo trình tự bất kỳ. Ngoài ra, cần nhận thấy rằng các dược phẩm có thể ở các dạng khác nhau. Ví dụ, một hoặc nhiều hợp chất có thể được phân phối qua viên nén, trong khi hợp chất khác được dùng qua đường tiêm hoặc qua đường miệng như siro. Sáng chế dự tính đến tất cả các dạng kết hợp, các phương pháp phân phối và trình tự dùng.

Thuật ngữ "bệnh ung thư" có nghĩa tình trạng sinh lý ở các động vật có vú mà tình trạng này được đặc trưng bởi hiện tượng sinh trưởng tế bào mất kiểm soát. Các nhóm bệnh ung thư chính bao gồm bệnh ung thư biểu mô, u bạch huyết, sacôm, và u nguyên bào.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư. Các phương pháp điều trị bệnh ung thư bao gồm việc cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị dùng hợp chất có công thức I, IA, IB, IC, ID hoặc IE, hoặc muối dược dụng của chúng với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị các khối u. Các phương pháp điều trị khối u bao gồm việc cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị dùng hợp chất có công thức I, IA, IB, IC, ID hoặc IE, hoặc muối dược dụng của chúng với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong việc bào chế dược phẩm dùng để điều trị tình trạng bệnh lý như bệnh ung thư.

Các bệnh ung thư mà có thể được điều trị bằng các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh ung thư biểu mô như bệnh ung thư bàng quang, vú, ruột kết, trực tràng, thận, gan, phổi (bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, và bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ), thực quản, túi mật, buồng trứng, tụy, dạ dày, cổ tử cung, tuyến giáp, tuyến tiền liệt, và da (bao gồm bệnh ung thư biểu mô ở tế bào biểu mô có vảy); u sinh huyết thuộc dòng bạch huyết (bao gồm bệnh bạch cầu, bệnh bạch cầu tế bào lympho cấp tính, bệnh bạch cầu tủy mạn tính, bệnh bạch cầu lympho bào cấp tính, u bạch huyết tế bào B, u bạch huyết tế bào T, u bạch huyết Hodgkin, u bạch huyết không Hodgkin, u bạch huyết tế bào lông tóc và u bạch huyết Burkett); u sinh huyết thuộc dòng tủy (bao gồm bệnh bạch cầu tủy cấp tính và bệnh bạch cầu tủy mạn tính, hội chứng loạn sản tủy và bệnh bạch cầu tiền tủy bào); các loại u có nguồn gốc trung mô (bao gồm sacôm sợi và sacôm cơ vân, và các loại sacôm khác, ví dụ, mô mềm và xương); các loại u ở hệ thần kinh trung ương và hệ thần kinh ngoại biên (bao gồm u tế bào hình sao, u nguyên bào thần kinh, u thần kinh đệm và u bao sợi thần kinh); và các loại u khác (bao gồm u hắc tố, u tinh hoàn, u biểu mô quái, sacôm xương, bệnh da sừng hóa sắc tố, u gai sừng, bệnh ung thư nang tuyến giáp và sacôm Kaposi). Các bệnh ung thư khác mà có thể được điều trị bằng hợp chất theo sáng chế bao gồm bệnh ung thư màng trong dạ con, bệnh ung thư đầu và cổ, u nguyên bào đệm, bệnh cổ chướng ác tính, và các bệnh ung thư sinh huyết.

Các bệnh ung thư cụ thể mà có thể được điều trị bằng các hợp chất theo sáng chế bao gồm sacôm mô mềm, bệnh ung thư xương như sacôm xương, u ở vú, bệnh ung thư bàng quang, hội chứng Li-Fraumeni, các khối u não, sacôm cơ vân, bệnh ung thư biểu mô vỏ thượng thận, bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, và bệnh bạch cầu sản sinh tủy xương cấp tính (Acute Myeleogenous Leukemia - AML).

Theo một phương án cụ thể của sáng chế liên quan đến việc điều trị các bệnh ung thư, bệnh ung thư được xác định là p53 dạng thông thường ($p53^{WT}$). Theo phương án cụ thể khác, bệnh ung thư được xác định là $p53^{WT}$ và đột biến CDKN2A. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc chẩn đoán để xác định bệnh nhân nào nên được dùng hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, mẫu tế bào ung thư của bệnh nhân có thể được lấy và phân tích để xác định tình trạng của các tế bào ung thư liên quan đến p53 và/hoặc CDKN2A. Theo một khía cạnh, bệnh nhân mắc bệnh ung thư mà là $p53^{WT}$ sẽ được chọn để điều trị hơn là các bệnh nhân mắc bệnh ung thư bị đột biến liên quan đến p53. Theo khía cạnh khác, bệnh nhân mắc bệnh ung thư có cả $p53^{WT}$ lẫn protein CDNK2A đột biến được chọn hơn là bệnh nhân không có các đặc điểm này. Việc lấy các tế bào ung thư để phân tích là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Thuật ngữ "$p53^{WT}$" có nghĩa protein được mã hóa bởi trình tự ADN hệ gen số NC_000017 phiên bản 9 (7512445..7531642) (do GenBank cung cấp); protein được mã hóa bởi trình tự ADN bổ trợ số NM_000546 (do GenBank cung cấp); hoặc protein có trình tự số NP_000537.3 của GenBank. Thuật ngữ "đột biến CDNK2A" có nghĩa protein CDNK2A mà không ở dạng thông thường. Thuật ngữ "CDKN2A dạng thông thường" có nghĩa là protein được mã hóa bởi trình tự ADN hệ gen số 9:21957751-21984490 (Ensembl ID); protein được mã hóa bởi trình tự ADN bổ trợ số NM_000077 (do GenBank cung cấp) hoặc NM_058195 9GenBank cung cấp) hoặc; hoặc protein có trình tự số NP_000068 hoặc NP_478102 của GenBank.

Các hợp chất theo sáng chế còn có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn siêu tăng sinh như sự tăng sản tuyến giáp (cụ thể là bệnh Grave), và u nang (như nhiều mạch máu ở mô đỡ buồng trứng, đặc trưng cho hội chứng buồng trứng đa nang (hội chứng Stein-Leventhal)).

Các hợp chất theo sáng chế còn có thể được sử dụng để điều trị các bệnh hoặc các tình trạng bệnh lý sau: bệnh hen, bệnh tắc nghẽn phổi mãn tính (Chronic Obstructive Pulmonary Disease - COPD), bệnh khí thũng, bệnh vảy nến, bệnh viêm da do tiếp xúc, bệnh viêm màng kết, bệnh viêm mũi dị ứng, bệnh ban đỏ toàn thân (Systemic Lupus Erythematosus - SLE), bệnh viêm ruột kết gây loét, bệnh Crohn, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm ruột, bệnh Alzheimer, chứng xơ vữa động mạch và bệnh Huntington.

Các hợp chất theo sáng chế còn có thể được sử dụng để điều trị các bệnh viêm, hiện tượng giảm oxy huyết, tình trạng bị loét, nhiễm virut, nhiễm khuẩn, và hiện tượng nhiễm trùng vi khuẩn.

Các hợp chất có công thức I, IA, IB, IC, ID hoặc IE, hoặc muối dược dụng của chúng, còn có thể được dùng kết hợp với một hoặc nhiều các dược chất/các tác nhân có dược tính bổ sung. Theo phương án cụ thể, dược chất bổ sung là tác nhân mà có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư. Ví dụ, dược chất bổ sung có thể được chọn trong số các tác nhân chống ung thư, các tác nhân chống tạo mạch, các tác nhân hóa trị liệu và các tác nhân peptit điều trị bệnh ung thư. Theo phương án khác nữa, các tác nhân chống ung thư được chọn trong số các tác nhân kiểu kháng sinh, các tác nhân alkyl hóa, các tác nhân chống chuyển hóa, các tác nhân hormon, các tác nhân gây miễn dịch, các tác nhân kiểu interferon, chất ức chế các kinaza, các tác nhân khác và hỗn hợp của chúng. Cần phải lưu ý rằng các dược chất/các tác nhân có dược tính bổ sung có thể là các phân tử hóa học nhỏ thông thường hoặc có thể là các đại phân tử như protein, kháng thể, các kháng thể peptit, ADN, ARN hoặc các đoạn chứa các đại phân tử này.

Các ví dụ về các tác nhân có dược tính cụ thể mà có thể được sử dụng để điều trị các bệnh ung thư và có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế bao gồm: metotrexat; tamoxifen; floraxil; 5-floraxil; hyđroxyure; mercaptopurin; cisplatin; carboplatin; đaunorubixin; đoxorubixin; etoposit; vinblastin; vincristin; pacitaxel; thioguanin; iđarubixin; đactinomyxin; imatinib; gemxitabin; altretamin; asparaginaza; bleomyxin; capexitabin; carmustin; dung dịch nước NaCl nhánh no; xyclophosphamin; xytarabin; decarazine; đoxetaxel; iđarubixin; ifosfamit; irinotecan; fluđarabin; mitosmyxin; mitoxan; mitoxantron; topotecan; vinorelbin; adriamyxin; mithram; imiquimod; alemtuzmab; exemestan; bevacizumab; cetuximab; azaxitiđin; clofarabin; dexitabin; desatinib; dexrazoxan; đoxetaxel; epirubixin; oxaliplatin; erlotinib; raloxifen; fulvestrant; letrozol; gefitinib; gemtuzumab; trastuzumab; gefitinib; ixabepilon; lapatinib; lenaliđomit; axit aminolevulinic; temozolomit; nelarabin; sorafenib; nilotinib; pegaspargaza; pemetrexed; rituximab; dasatinib; thaliđomit; bexaroten; temsirolimus; bortezomib; vorinostat; capexitabin; axit zoldronic; anastrozol; sunitinib; aprepitant và nelarabin, hoặc muối dược dụng của chúng.

Các tác nhân có dược tính khác mà có thể được sử dụng để điều trị các bệnh ung thư và có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế bao gồm: các chất ức chế yếu tố sinh trưởng nội mô mạch (Vascular Endothelial Growth Factor - VEGF), các chất ức chế yếu tố sinh trưởng tế bào gan/yếu tố phân tán (Hepatocyte Growth Factor/Scatter Factor - HGF/SF), chất ức chế angiopoietin 1 và/hoặc 2, các chất chủ vận của phối tử gây ra hiện tượng làm chết tế bào theo chương trình liên quan đến hoại tử u (Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand - TRAIL), phối tử apo2 của người tái tổ hợp (TRAIL), các chất ức chế thụ thể yếu tố sinh trưởng 1 kiểu insulin (Insulin-Like Growth Factor 1 Receptor - IGFR-1), các chất ức chế cFMS, chất ức chế HER 2, các chất ức chế c-met, chất ức chế kinaza cực quang, các chất ức chế CDK 4 và/hoặc CDK 6, và các chất ức chế B-raf.

Các tác nhân có dược tính khác nữa mà có thể được sử dụng để điều trị các bệnh ung thư và có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế bao gồm các thể tiếp hợp thuốc kháng thể (Kháng thể Drug Conjugates - ADCs) mà bằng cách đó kháng thể liên kết với protein, tốt hơn là với tế bào ung thư, tiếp hợp bằng cách sử dụng nhóm liên kết với hợp chất hóa học là bất lợi đối với tế bào ung thư. Các ví dụ về các hợp chất hóa học bất lợi đối với tế bào ung thư bao gồm các chất dẫn xuất của các maytansinoit và các chất dẫn xuất của auristatin.

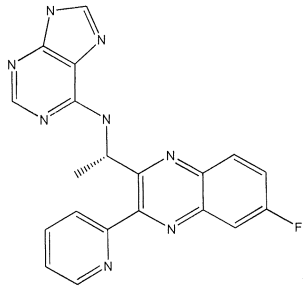
Các tác nhân bổ sung có dược tính khác nữa mà có thể được sử dụng để điều trị các bệnh ung thư và có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế bao gồm: epoetin alfa; darbepoetin alfa; panitumumab; pegfilgrastim; palifermin; filgrastim; denosumab; ancestim; AMG 102; AMG 319; AMG 386; AMG 479 (Ganitumab); AMG 511, AMG 900, AMG 655 (Conatumumab); AMG 745; AMG 951; và AMG 706 (Motesanib), hoặc muối dược dụng của chúng.

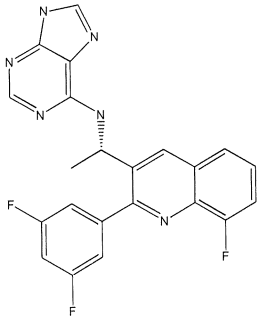
Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất theo sáng chế để sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều dược chất mà là chất ức chế protein trong chu trình phosphatiđylinositol 3-kinaza (PI3K). Việc kết hợp các hợp chất theo sáng chế cùng với các chất ức chế protein trong chu trình PI3K đã thể hiện tác dụng hiệp đồng trong các thử nghiệm sinh tưởng tế bào ung thư, kể cả thúc đẩy mức độ làm chết tế bào theo chương trình và diệt tế bào. Các ví dụ về các protein trong chu trình PI3K bao gồm PI3K, mTOR và PKB (còn được gọi là Akt). Protein PI3K tồn tại ở vài dạng đồng

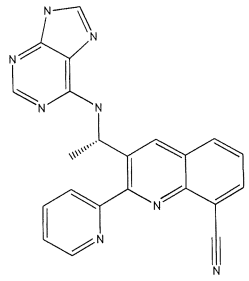
chức năng kể cả α, β, δ, hoặc γ. Dự tính rằng chất ức chế PI3K mà có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế có thể có tính chọn lọc đối với một hoặc nhiều dạng đồng chức năng. Thuật ngữ "tính chọn lọc" có nghĩa là các hợp chất ức chế một hoặc nhiều dạng đồng chức năng ở mức độ mạnh hơn các dạng đồng chức năng khác. Độ chọn lọc là khái niệm mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết và có thể được đo theo hoạt tính đã biết ***in vitro*** hoặc các thử nghiệm trên cơ sở tế bào. Mức độ chọn lọc được ưu tiên bao gồm mạnh hơn 2 lần, tốt hơn là 10 lần, hoặc tốt hơn nữa nếu độ chọn lọc là mạnh hơn 100 lần đối với một hoặc nhiều dạng đồng chức năng so với các dạng đồng chức năng khác. Theo một khía cạnh, các chất ức chế PI3K mà có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế là chất ức chế chọn lọc PI3K α. Theo khía cạnh khác, hợp chất này là chất ức chế chọn lọc PI3K δ.

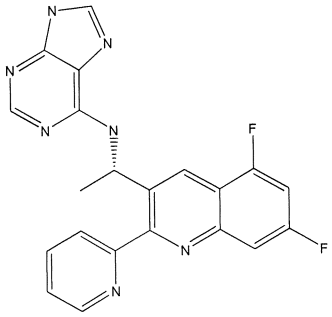
Các ví dụ về các chất ức chế PI3K mà có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất ức chế đã bộc lộ trong các tài liệu sau: công bố đơn PCT số WO2010/151791; công bố đơn PCT số WO2010/151737; công bố đơn PCT số WO2010/151735; công bố đơn PCT số WO2010151740; công bố đơn PCT số WO2008/118455; công bố đơn PCT số WO2008/118454; công bố đơn PCT số WO2008/118468; công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US20100331293; công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US20100331306; công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US20090023761; công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US20090030002; công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US20090137581; công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US2009/0054405; công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số U.S. 2009/0163489; công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2010/0273764; công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số U.S. 2011/0092504; hoặc công bố đơn PCT số WO2010/108074.

Các chất ức chế PI3K được ưu tiên để sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế bao gồm:


;

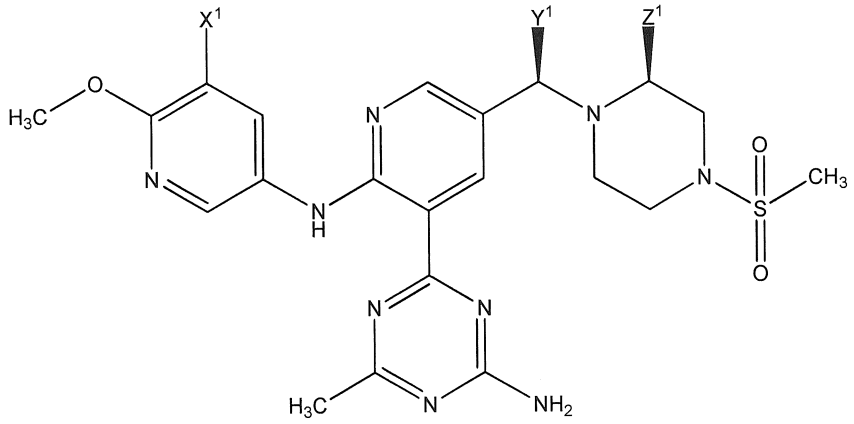

;


; hoặc



, hoặc muối dược dụng của chúng.

Các hợp chất có công thức IIa dưới đây, hoặc muối dược dụng của chúng cũng được ưu tiên



IIa

trong đó X^1 là flo hoặc hyđro; Y^1 là hyđro hoặc metyl; và Z^1 là hyđro hoặc metyl.

Các hợp chất mà ức chế cả PI3K lẫn mTOR (các chất ức chế kép) được thể hiện. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các chất ức chế kép PI3K và mTOR để sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế.

mTOR là protein trong chu trình PI3K. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chất ức chế mTOR để sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế. Các chất ức chế mTOR mà có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất đã được bộc lộ trong các tài liệu sau: công bố đơn PCT số WO2010/132598 hoặc công bố đơn PCT số WO2010/096314.

PKB (Akt) còn là protein trong chu trình PI3K. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chất ức chế mTOR để sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế. Các chất ức chế PKB có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế bao gồm cả các hợp chất được bộc lộ trong các tài liệu sau: patent Mỹ số 7,354,944; patent Mỹ số 7,700,636; patent Mỹ số 7,919,514; patent Mỹ số 7,514,566; công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2009/0270445 A1; patent Mỹ số 7,919,504; patent Mỹ số 7,897,619; hoặc công bố đơn PCT số WO 2010/083246 A1.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các chất ức chế CDK4 và/hoặc 6. Các chất ức chế CDK 4 và/hoặc CDK 6 mà có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất đã bộc lộ các tài liệu sau: công bố đơn PCT số WO 2009/085185 hoặc công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US2011/0097305.

Các hợp chất theo sáng chế còn có thể được sử dụng kết hợp với các tác nhân có dược tính điều trị chứng buồn nôn. Ví dụ về các tác nhân mà có thể được sử dụng để điều trị chứng buồn nôn bao gồm: dronabinol; granisetron; metoclopramit; ondansetron; và prochlorperazin; hoặc muối dược dụng của chúng.

Ngoài, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các tác nhân khác có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư như acemannan; aclarubixin; aldesleukin; alitretinoin; amifostin; amrubixin; amsacrin; anagrelit; arglabin; asen trioxit; BAM 002 (do Novelos cung cấp); bicalutamit; broxuridin; celmoleukin; cetrorelix; cladribin; clotrimazol; DA 3030 (do Dong-A cung cấp); daclizumab; denileukin diftitox; deslorelin; dilazep; docosanol; doxercalciferol; doxifluridin; bromocriptin; xytarabin; HIT điclofenac; interferon alfa; tretinoin; edelfosin; edrecolomab; eflornithin; emitefur; epirubixin; epoetin beta; etoposit phosphat; exisulind; fadrozol; finasterit; fluđarabin phosphat; formestan; fotemustin; gali nitrat; gemtuzumab zogamixin; hỗn hợp gimeraxil/oteraxil/tegafur; glycopin; goserelin; heptaplatin; chorionic gonadotropin của người; fetal alpha fetoprotein của người; axitibandronic; interferon alfa; interferon alfa natural; interferon alfa-2; interferon alfa-2a; interferon alfa-2b; interferon alfa-N1; interferon alfa-n3; interferon alfacon-1; interferon alpha tự nhiên; interferon beta; interferon beta-1a; interferon beta-1b; interferon gama tự nhiên; interferon gama-1a; interferon gama-1b; interleukin-1 beta; iobenguan; irsogladin; lanreotit; LC 9018 (do Yakult cung cấp); leflunomit; lenograstim; lentinan sulfat; letrozol; bạch cầu alpha interferon; leuprorelin; levamisol + floraxil; liarozol; lobaplatin; lonidamin; lovastatin; masoprocol; melarsoprol; metoclopramit; mifepriston; miltefosin; mirimostim; ARN sợi kép không hợp đôi; mitoguazon; mitolactol; mitoxantron; molgramostim; nafarelin; naloxon + pentazoxin; nartograstim; nedaplatin; nilutamit; noscapin; protein kích thích tạo hồng cầu mới; NSC 631570 octreotit; oprelvekin; osateron; paclitaxel; axitpamidronic; peginterferon alfa-2b; pentosan polysulfat natri; pentostatin; pixibanil; pirarubixin; kháng thể antithymoxyt polyclonal của thỏ; polyetylen glycol interferon alfa-2a; porfimer natri; raltitrexed; rasburicaza; etidronat Re 186 của reni; RII retinamit; romurtit; samarium (153 Sm) lexidronam; sargramostim; sizofiran; sobuzoxan; sonermin; clorua stronti-89; suramin; tasonermin; tazaroten; tegafur; temoporfin; teniposit; tetraclodecaoxit; thymalfasin; thyrotropin alfa; toremifene; tositumomab-iodine 131; treosulfan;

tretinoin; trilostan; trimetrexat; triptorelin; yếu tố hoại tử u alpha tự nhiên; ubenimex; vacxin phòng bệnh ung thư bàng quang; vacxin Maruyama; vacxin dung giải u hắc tố; valrubixin; verteporfin; virulizin; zinostatin stimalamer; abarelix; AE 941 (do Aeterna cung cấp); ambamustin; oligonucleotit của gen đối nghĩa; bcl-2 (do Genta cung cấp); APC 8015 (do Dendreon cung cấp); đexaminoglutethimit; điaziquone; EL 532 (do Elan cung cấp); EM 800 (do Endorecherche cung cấp); eniluraxil; etanidazol; fenretinide; filgrastim SD01 (do Amgen cung cấp); galoxitabin; kháng nguyên gastrin 17; liệu pháp gen HLA-B7 (do Vical cung cấp); yếu tố kích thích khuẩn lạc đại thực bào bạch cầu hạt; histamin đihyđroclorua; ibritumomab tiuxetan; ilomastat; IM 862 (do Cytran cung cấp); interleukin-2; iproxifen; LDI 200 (do Milkhaus cung cấp); leridistim; lintuzumab; kháng thể đơn dòng (MAb) CA 125 (do Biomira cung cấp); MAb đối với bệnh ung thư (do Japan Pharmaceutical Development cung cấp); HER-2 và MAb Fc (do Medarex cung cấp); MAb 105AD7 của cấu trúc di truyền kiểu gen (do CRC Technology cung cấp); MAb CEA của cấu trúc di truyền kiểu gen (do Trilex cung cấp); MAb của LYM-1-iot 131 (do Techniclone cung cấp); MAb của dịch nhầy-ytri 90 của biểu mô đa hình (do Antisoma cung cấp); marimastat; menogaril; mitumomab; motexafin gadolinium; MX 6 (do Galderma cung cấp); nolatrexed; protein P 30; pegvisomant; porfiromyxin; prinomastat; RL 0903 (do Shire cung cấp); rubitecan; satraplatin; natri phenylaxetat; sparfosic axit; SRL 172 (do SR Pharma cung cấp); SU 5416 (do Pfizer cung cấp); TA 077 (do Tanabe cung cấp); tetrathiomolypđat; thaliblastin; thrombopoietin; thiếc etyl etiopurpurin; tirapazamin; vacxin bệnh ung thư (do Biomira cung cấp); vacxin u hắc tố (do New York University cung cấp); vacxin u hắc tố (do Sloan Kettering Institute cung cấp); vacxin dịch phân giải gây ung thư u hắc tố (do New York Medical College cung cấp); vacxin dịch phân giải tế bào u hắc tố virut (do Royal Newcastle Hospital cung cấp); hoặc valspodar. Cần phải lưu ý rằng các tác nhân trích dẫn trên đây còn có thể được dùng ở dạng các muối dược dụng nếu thích hợp.

Các hợp chất theo sáng chế còn có thể được sử dụng kết hợp với việc điều trị phóng xạ, điều trị bằng hormon, phẫu thuật và điều trị miễn dịch, mà các phép điều trị là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Do một khía cạnh của sáng chế dự tính đến việc điều trị bệnh/tình trạng bệnh lý bằng các dược chất kết hợp mà có thể được dùng riêng rẽ, sáng chế còn đề xuất việc

kết hợp các dược phẩm riêng rẽ ở dạng kit. Kit này chứa hai các dược phẩm riêng rẽ: hợp chất theo sáng chế, và dược chất thứ hai. Kit này bao gồm vật chứa để chứa các dược phẩm riêng rẽ như bình chia hoặc gói chia bằng lá kim loại. Các ví dụ khác về vật chứa bao gồm bơm tiêm, hộp và bao. Nói chung, kit này bao gồm hướng dẫn sử dụng các thành phần riêng rẽ. Dạng kit là đặc biệt có ưu điểm khi các thành phần riêng rẽ được dùng theo cách tốt hơn là ở các dạng liều khác nhau (ví dụ, qua đường miệng và ngoài đường tiêu hóa), dùng với khoảng cách thời gian khác nhau giữa các liều, hoặc khi thầy thuốc kê đơn hoặc bác sỹ thú y muốn chuẩn độ từng thành phần của hỗn hợp này.

Ví dụ về kit này là vỉ. Vỉ là đã biết trong ngành công nghiệp bao gói và sử dụng rộng rãi để bao gói các dạng liều đơn vị dược phẩm (viên nén, viên nang, và các dạng tương tự). Thông thường, vỉ gồm tấm vật liệu tương đối cứng phủ bằng lá kim loại tốt hơn, nếu là vật liệu dẻo trong suốt. Trong quá trình bao gói các chỗ lõm được tạo thành trên tấm lá kim loại dẻo. Các chỗ lõm này có kích cỡ và hình dáng của viên nén hoặc viên nang sẽ được bao gói. Tiếp theo, viên nén hoặc viên nang được đặt vào trong các chỗ lõm này và tấm vật liệu tương đối cứng này được bịt sát vào lá kim loại dẻo ở bề mặt của lá kim loại mà ngược chiều với các chỗ lõm. Kết quả là, viên nén hoặc viên nang được bao kín trong các chỗ lõm giữa lá kim loại dẻo và tấm vật liệu. Tốt hơn, nếu độ cứng của tấm này là đủ để có thể lấy viên nén hoặc viên nang ra khỏi vỉ bằng cách ấn tay lên các chỗ lõm này nhờ đó tạo ra miệng trên tấm vật liệu này tại vị trí của vết lõm. Sau đó, viên nén hoặc viên nang có thể được lấy ra qua miệng này.

Phương tiện nhắc có thể được mong muốn tạo ra trong kit này, ví dụ, ở dạng các con số bên cạnh viên nén hoặc viên nang, nhờ đó các con số này tương ứng với số ngày của phác đồ mà theo đó các viên nén hoặc các viên nang cần được ăn vào. Ví dụ khác về phương tiện nhắc là lịch in lên bìa, ví dụ, như sau "Tuần thứ nhất, Thứ hai, Thứ ba, . . . v.v. . . . Tuần thứ hai, Thứ hai, Thứ ba, . . . " v.v. Các biến thể khác của phương tiện nhắc sẽ dễ dàng được nhận ra. "Liều hằng ngày" có thể là một viên nén hoặc một viên nang hoặc vài viên tròn hoặc vài viên nang để được dùng vào ngày nhất định. Hơn nữa, liều hằng ngày của hợp chất theo sáng chế có thể gồm một viên nén hoặc viên nang, trong khi liều hằng ngày của hợp chất thứ hai có thể gồm vài viên nén hoặc

vài viên nang và ngược lại. Phương tiện nhắc cần thể hiện điều này và hỗ trợ dùng đúng các hoạt chất.

Theo khía cạnh cụ thể khác, sáng chế đề xuất bộ phận đong được thiết kế để phân phối các liều hằng ngày một lần theo trình tự dự kiến sử dụng chúng. Tốt hơn, nếu bộ phận đong này có lắp phương tiện nhắc, để tạo điều kiện hơn nữa cho việc tuân thủ phác đồ điều trị. Ví dụ về phương tiện nhắc này là bộ đếm cơ mà nó thể hiện số lượng liều hằng ngày đã được phân phối. Ví dụ khác về phương tiện nhắc này là bộ nhớ vi chip hoạt động bằng pin liên kết với bộ phận chỉ báo tinh thể lỏng, hoặc tín hiệu nhắc bằng âm thanh mà, ví dụ, báo ngày cuối cùng đã dùng liều hằng ngày và/hoặc nhắc ngày cần phải dùng liều tiếp theo.

Các hợp chất theo sáng chế và các dược chất khác, nếu muốn, có thể được cho bệnh nhân dùng qua đường miệng, qua đường trực tràng, ngoài đường tiêu hóa, (ví dụ, qua đường tĩnh mạch, tiêm bắp, hoặc dưới da) trong bể não, trong âm đạo, trong khoang màng bụng, trong bàng quang, tại chỗ (ví dụ, bột, dầu bôi hoặc thuốc nhỏ giọt), hoặc ở dạng dùng dưới má hoặc xịt mũi. Tất cả các phương pháp mà được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sử dụng để dùng dược chất đều được sáng chế dự tính đến.

Các dược phẩm thích hợp để tiêm ngoài đường tiêu hóa có thể bao gồm dung dịch, dịch phân tán, huyền phù hoặc nhũ tương vô trùng trong nước hoặc không nước chấp nhận được về mặt sinh lý, và bột vô trùng để hoàn nguyên thành dung dịch hoặc dịch phân tán vô trùng để tiêm truyền. Các ví dụ về các chất mang, các chất pha loãng, các dung môi, hoặc các chất dẫn trong nước hoặc không nước thích hợp bao gồm nước, etanol, polyol (propylen glycol, polyetylen glycol, glyxerol, và các chất tương tự), hỗn hợp thích hợp của chúng, dầu thực vật (như dầu ô liu) và các este hữu cơ dùng để tiêm được như etyl oleat. Độ lỏng thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng lớp bao như lexitin, bằng cách duy trì kích thước hạt theo yêu cầu trong trường hợp dịch phân tán, và bằng cách sử dụng các chất hoạt động bề mặt.

Các dược phẩm này còn có thể chứa các tá dược như chất bảo quản, chất thấm ướt, chất nhũ hóa, và tác nhân phân tán. Hiện tượng nhiễm tạp vi sinh có thể được ngăn ngừa bằng cách bổ sung tác nhân chống khuẩn và tác nhân chống nấm khác nhau, ví dụ, paraben, clobutanol, phenol, axit sorbic, và các chất tương tự. Các chất

đẳng trương, ví dụ, đường, natri clorua, và các chất tương tự có thể được mong muốn đưa vào. Quá trình hấp thụ kéo dài các dược phẩm tiêm truyền có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các tác nhân trì hoãn sự hấp thụ, ví dụ, nhôm monostearat và gelatin.

Các dạng liều rắn để dùng qua đường miệng bao gồm viên nang, viên nén, bột, và hạt. Ở các dạng liều rắn này, hoạt chất được trộn lẫn với ít nhất một tá dược (hoặc chất mang) trơ thông thường như natri xitrat hoặc đicanxi phosphat hoặc (a) các chất độn hoặc các chất phụ gia, ví dụ, tinh bột, lactoza, sucroza, manitol, và axit silixic; (b) các chất kết dính, ví dụ, carboxymetylxenluloza, alginat, gelatin, polyvinylpyroliđon, sucroza, và acaxia; (c) chất tạo ẩm, ví dụ, glyxerol; (d) các chất gây rã, ví dụ, aga-aga, canxi cacbonat, khoai tây hoặc tinh bột sắn, axit alginic, silicat phức nhất định, và natri cacbonat; (a) chất làm chậm sự hòa tan, ví dụ, parafin; (f) các chất thúc đẩy hấp thụ, ví dụ, các hợp chất amoni bậc bốn; (g) các tác nhân thấm ướt, ví dụ, rượu xetylic và glyxerol monostearat; (h) chất hấp phụ, ví dụ, kaolin và bentonit; và (i) chất làm trơn, ví dụ, talc, canxi stearat, magie stearat, polyetylen glycol cứng, natri lauryl sulfat, hoặc hỗn hợp của chúng. Trong trường hợp viên nang, và viên nén, các dạng liều còn có thể bao gồm các chất đệm.

Các dược phẩm cứng loại tương tự còn có thể được sử dụng làm các chất độn trong viên nang gelatin nhồi cứng và mềm bằng cách sử dụng các tá dược như lactoza hoặc sữa đường, cũng như các polyetylen glycol có phân tử lượng cao, và các chất tương tự.

Các dạng liều rắn như viên nén, viên hình trứng chim, viên nang, viên tròn, và hạt có thể được bào chế với lớp bao và vỏ, như lớp bao tan trong ruột và các dạng khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các dạng liều này còn có thể chứa các chất cản quang, và cũng có thể là dược phẩm giải phóng hoạt chất hoặc các hợp chất ở phần nhất định trong dải dạ dày-ruột theo cách chậm. Các ví dụ về các dược phẩm đưa vào mà có thể được sử dụng là các chất polyme và các loại sáp. Các hoạt chất này còn có thể ở dạng bao vi nang, nếu thích hợp, với một hoặc nhiều tá dược trong số các tá dược nêu trên.

Các dạng liều lỏng để dùng qua đường miệng bao gồm các nhũ tương, dung dịch, huyền phù, siro, và cồn ngọt dược dụng. Ngoài các hoạt chất, dạng liều lỏng có

thể chứa chất pha loãng trơ thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật này, như nước hoặc các dung môi khác, các tác nhân hòa tan và các chất nhũ hóa, ví dụ, rượu etylic, rượu isopropylic, etyl cacbonat, etyl axetat, rượu benzylic, benzyl benzoat, propylen glycol, 1,3-butylen glycol, đimetylformamit, dầu, cụ thể là, dầu hạt bông, dầu lạc, dầu mầm ngô, dầu ô liu, dầu thầu dầu, và dầu hạt vừng, glyxerol, rượu tetrahyđrofurfurylic, polyetylen glycol và este của axit béo của sorbitan, hoặc hỗn hợp gồm các chất này, và các chất tương tự.

Bên cạnh các chất pha loãng trơ này, dược phẩm còn có thể chứa các tá dược, như tác nhân thấm ướt, tác nhân nhũ hóa và tác nhân tạo huyền phù, tác nhân tạo ngọt, tác nhân điều vị, và chất tạo mùi thơm. Ngoài hoạt chất, huyền phù còn có thể chứa các tác nhân tạo huyền phù, ví dụ, rượu isostearylic đã được etoxyl hóa, polyoxyetylen sorbitol và sorbitan este, xenluloza vi tinh thể, nhôm metahyđroxit, bentonit, aga-aga, và tragacan, hoặc hỗn hợp gồm các chất này, và các chất tương tự.

Tốt hơn, nếu các dược phẩm để dùng qua đường trực tràng là viên đặt hậu môn, mà có thể được bào chế bằng cách trộn các hợp chất theo sáng chế với các tá dược hoặc các chất mang không kích thích thích hợp như bơ cacao, polyetylen glycol hoặc sáp dùng cho viên đặt hậu môn, mà chúng là rắn ở nhiệt độ trong phòng bình thường, nhưng lại là lỏng ở nhiệt độ thân thể, và do đó, nóng chảy trong trực tràng hoặc trong âm đạo và giải phóng hoạt chất.

Các dạng liều để dùng khu trú của hợp chất theo sáng chế bao gồm dầu bôi, bột, thuốc xịt và thuốc xông. Hoạt chất hoặc các hợp chất phù hợp được trộn lẫn trong điều kiện vô trùng với chất mang chấp nhận được về mặt sinh lý, và chất bảo quản, chất đệm, hoặc chất đẩy bất kỳ mà có thể là cần thiết. Các dược phẩm dùng cho mắt, các loại dầu bôi mắt, các loại bột, và dung dịch cũng được dự tính trong phạm vi của sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được cho bệnh nhân dùng ở mức liều lượng nằm trong khoảng 0,1mg đến 3000mg hằng ngày. Đối với người lớn bình thường có thể trọng khoảng 70kg, liều lượng nằm trong khoảng 0,01mg đến 100mg cho mỗi kilogam thể trọng thường là đủ. Liều lượng cụ thể và khoảng liều lượng mà có thể được sử dụng phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm các yêu cầu của bệnh nhân, mức độ nặng của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý được điều trị, và dược tính của hợp chất

được dùng. Việc xác định khoảng liều lượng và liều lượng tối ưu cho bệnh nhân cụ thể là thuộc về kỹ năng của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng như muối, este, amit dược dụng hoặc tiền dược chất. Thuật ngữ "muối" để chỉ các muối vô cơ và các muối hữu cơ của các hợp chất theo sáng chế. Các muối này có thể được điều chế tại chỗ ở bước phân tách cuối cùng và tinh chế hợp chất, hoặc bằng cách cho phản ứng riêng hợp chất tinh khiết ở dạng bazơ hoặc dạng axit tự do của nó với bazơ hoặc axit vô cơ hoặc hữu cơ thích hợp và phân tách muối được tạo ra theo cách đó. Các muối đại diện bao gồm các muối bromua, clorua, sulfat, bisulfat, nitrat, axetat, oxalat, palmitat, stearat, laurat, borat, benzoat, lactat, phosphat, tosylat, xitrat, maleat, fumarat, sucxinat, tartrat, naphtylat, mesylat, glucoheptonat, lactobionat, và laurylsulphonat, và các chất tương tự. Các muối này có thể bao gồm các cation trên cơ sở các kim loại kiềm và các kim loại kiềm thổ, như natri, lithi, kali, canxi, magie, và các kim loại tương tự, cũng như amoni không độc, amoni bậc bốn, và các cation amin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, amoni, tetrametylamoni, tetraetylamoni, metylamin, đimetylamin, trimetylamin, trietylamin, etylamin, và các cation tương tự. Ví dụ, xem: S. M. Berge, et al., "*Pharmaceutical Salts*," *J Pharm Sci*, 66: 1-19 (1977).

Các ví dụ về các este dược dụng của các hợp chất theo sáng chế bao gồm các C_1-C_8 alkyl este. Các este chấp nhận được còn bao gồm các C_5-C_7 xycloalkyl este, cũng như các arylalkyl este như benzyl. Các C_1-C_4 alkyl este thường được sử dụng. Các este của các hợp chất theo sáng chế được thể được điều chế theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các ví dụ về các amit dược dụng của các hợp chất theo sáng chế bao gồm các amit thu được từ amoniac, các C_1-C_8 alkyl amin bậc một, và các C_1-C_8 đialkyl amin bậc hai. Trong trường hợp của các amin bậc hai, amin còn có thể ở dạng nhóm heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử nitơ. Các amit thu được từ amoniac, các C_1-C_3 alkyl amin bậc một và các C_1-C_2 đialkyl amin bậc hai thường được sử dụng. Các amit của các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Thuật ngữ "tiền dược chất" có nghĩa các hợp chất mà được chuyển hóa *in vivo* để tạo ra hợp chất theo sáng chế. Bước chuyển hóa này có thể xảy ra theo nhiều cơ chế

khác nhau, như qua quá trình thủy phân trong máu. Việc sử dụng các tiền dược chất đã được T. Higuchi và W. Stella bàn luận trong tài liệu: "*Prodrugs as Novel Delivery Systems*", Vol. 14 của A.C.S. Symposium Series, và trong tài liệu: *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Để minh họa, nếu hợp chất theo sáng chế chứa nhóm chức axit carboxylic, thì tiền dược chất có thể chứa este được tạo ra bằng cách thay thế nguyên tử hyđro của nhóm axit bằng nhóm như (C_1-C_8 alkyl, (C_2-$C1_2$)alkanoyloxymetyl, 1-(alkanoyloxy)etyl có từ 4 đến 9 nguyên tử cacbon, 1-metyl-1-(alkanoyloxy)etyl có 5 đến 10 nguyên tử cacbon, alkoxycarbonyloxymetyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon, 1-(alkoxycarbonyloxy)etyl có từ 4 đến 7 nguyên tử cacbon, 1-metyl-1-(alkoxycarbonyloxy)etyl có 5 đến 8 nguyên tử cacbon, N-(alkoxycarbonyl)aminometyl có 3 đến 9 nguyên tử cacbon, 1-(N-(alkoxycarbonyl)aminometyl có từ 4 đến 10 nguyên tử cacbon, 3-phthalidyl, 4-crotonolactonyl, gama-butyrolacton-4-yl, đi-N,N-(C_1-C_2)alkylamino(C_2-C_3)alkyl (như β-đimetylaminoetyl), carbamoyl-(C_1-C_2)alkyl, N,N-đi(C_1-C_2)alkylcarbamoyl-(C_1-C_2)alkyl và piperiđino-, pyroliđino- hoặc morpholino(C_2-$_3$)alkyl.

Tương tự, nếu hợp chất theo sáng chế chứa nhóm chức rượu, thì tiền dược chất có thể được tạo ra bằng cách thay thế nguyên tử hyđro của nhóm rượu bằng nhóm như (C_1-C_6)alkanoyloxymetyl, 1-((C_1-C_6)alkanoyloxy)etyl, 1-metyl-1-((C_1-C_6)alkanoyloxy)etyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonyloxymetyl, N-(C_1-C_6)alkoxycarbonylaminometyl, sucxinoyl, (C_1-C_6)alkanoyl, α- amino(C_1-C_4)alkanoyl, arylacyl và α-aminoaxyl, hoặc α-aminoaxyl-α-aminoaxyl, khi mỗi nhóm α-aminoaxyl được chọn một cách độc lập trong số các L-axit amin có trong tự nhiên, –P(O)($OH)_2$, –P(O)(O(C_1-C_6)alkyl)$_2$ hoặc glycosyl (gốc này được tạo ra bằng cách loại bỏ nhóm hyđroxyl ở dạng bán axetal của hyđrat cacbon).

Các hợp chất theo sáng chế có thể chứa tâm bất đối xứng hoặc tâm không đối xứng, và do đó, có thể tồn tại ở các dạng chất đồng phân lập thể khác nhau. Dự tính rằng tất cả các dạng đồng phân lập thể của các hợp chất cũng như hỗn hợp của chúng, kể cả các hỗn hợp triệt quang, tạo ra một phần của hợp chất theo sáng chế. Ngoài ra, sáng chế dự tính tất các các chất đồng phân dị hình và các chất đồng phân vị trí. Ví dụ,

nếu hợp chất chứa liên kết đôi, thì cả dạng cis và dạng trans (lần lượt được gọi là S và E), cũng như hỗn hợp, dự tính đến trong sáng chế.

Hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể, như hỗn hợp các chất đồng phân, có thể được tách thành các thành phần hóa học lập thể của chúng trên cơ sở các đặc tính hóa lý khác biệt của chúng theo các phương pháp đã biết như sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn. Các chất đồng phân đối ảnh còn có thể được phân tách bằng cách chuyển hóa hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh thành hỗn hợp đồng phân không đối quang theo phản ứng với hợp chất có hoạt tính quay quang thích hợp (ví dụ, rượu), tách các chất đồng phân không đối quang và chuyển hóa (ví dụ, thủy phân) từng chất đồng phân không đối quang thành từng chất đồng phân đối ảnh tinh khiết tương ứng. Hơn nữa, một số hợp chất có thể các chất đồng phân lập thể quay (ví dụ, thế biaryl).

Các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng không được solvat cũng như dạng đã solvat với các dung môi dược dụng như nước (hyđrat), etanol, và các nhóm tương tự. Sáng chế còn bao gồm và dự tính cả dạng đã được solvat hóa và dạng không solvat hóa được.

Các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở các dạng hỗ biến khác nhau. Sáng chế đã tính đến tất cả các chất hỗ biến của các hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, tất cả các dạng hỗ biến của gốc tetrazol cũng được bao gồm trong sáng chế. Hơn nữa, ví dụ, tất các các dạng keto-xeno hoặc dạng imin-emain của các hợp chất cũng được bao gồm trong sáng chế.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận thấy rằng tên gọi và cấu trúc của các hợp chất trong bản mô tả này có thể dựa trên dạng hỗ biến cụ thể của hợp chất. Trong khi chri sử dụng tên gọi hoặc cấu trúc cho một chất hỗ biến cụ thể, dự tính rằng tất cả các chất hỗ biến được bao hàm trong sáng chế này, trừ khi chỉ rõ theo cách khác.

Cũng dự tính rằng sáng chế bao gồm các hợp chất được tổng hợp *in vitro* bằng cách áp dụng các kỹ thuật phòng thí nghiệm, như các kỹ thuật mà các nhà hóa học tổng hợp đã biết; hoặc được tổng hợp bằng cách áp dụng các kỹ thuật *in vivo*, như thông qua chuyển hóa, lên men, tiêu hóa, và các kỹ thuật tương tự. Cũng dự tính rằng các hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp bằng cách áp dụng kết hợp các kỹ thuật *in vitro* và *in vivo*.

Sáng chế còn bao gồm các hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị, mà là giống với các hợp chất được nêu trong bản mô tả này, chỉ khác là một hoặc nhiều nguyên tử được thế bằng nguyên tử có nguyên tử lượng hoặc số khối lượng khác nguyên tử lượng hoặc số khối lượng thông thường tìm thấy trong tự nhiên. Các ví dụ về các đồng vị mà có thể được kết hợp vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm các đồng vị của hyđro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo và clo, như ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{16}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, và ^{36}Cl. Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các hợp chất, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hyđro được thế bằng nguyên tử đơteri (^{2}H).

Các hợp chất theo sáng chế mà chứa các đồng vị nêu trên và/hoặc các đồng vị khác của các nguyên tử khác đều nằm trong phạm vi của sáng chế. Một số hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị theo sáng chế, ví dụ, các hợp chất mà các đồng vị phóng xạ như ^{3}H và ^{14}C được kết hợp vào, có thể được dùng trong thử nghiệm phân phối thuốc và/hoặc cơ chất ở mô. Các đồng vị đã được triti hóa, tức là ^{3}H, và cacbon-14, tức là ^{14}C, đặc biệt ưu tiên vì dễ điều chế và phát hiện. Hơn nữa, việc thế bằng các đồng vị nặng hơn như đơteri, tức là ^{2}H, có thể tạo ra một số ưu điểm về mặt điều trị bệnh do tính ổn định cao hơn trong chuyển hóa, ví dụ, thời gian bán tồn *in vivo* dài hơn hoặc liều lượng yêu cầu giảm và, do đó, có thể được ưu tiên trong một số trường hợp. Nói chung, các hợp chất đã được đánh dấu bằng đồng vị theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách thế chất phản ứng đã được đánh bầu bằng đồng vị sẵn có cho chất phản ứng được đánh dấu không bằng đồng vị.

Các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở nhiều trạng thái rắn khác nhau bao gồm các trạng thái tinh thể và ở trạng thái vô định hình. Các trạng thái tinh thể khác nhau, còn được gọi các chất đa hình, và trạng thái vô định hình của các hợp chất theo sáng chế được bao gồm như là một phần sáng chế.

Trong quá trình tổng hợp các hợp chất theo sáng chế, có thể mong muốn sử dụng một số nhóm rời chuyển nhất định. Thuật ngữ "nhóm rời chuyển" (Leaving Group - "LG") thường được dùng để chỉ các nhóm mà có thể bị thay thế bởi ái nhân. Các nhóm rời chuyển này là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các ví dụ về các nhóm rời chuyển bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các halogenua (ví dụ, I, Br, F, Cl), các sulfonat (ví dụ, mesylat, tosylat), các sulfua (ví dụ, SCH_3), N-hyđroxsucxinimit, N-hyđroxybenzotriazol, và các chất tương tự. Các ví dụ về các ái

nhân bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các amin, thiol, rượu, các chất phản ứng Grignard, các loại anion (ví dụ, alkoxit, amit, carbanion) và các ái nhân tương tự.

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

Các ví dụ được bộc lộ dưới đây minh họa các phương án cụ thể của sáng chế. Các ví dụ này nhằm làm đại diện và không nhằm để giới hạn phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ theo cách bất kỳ. Trừ khi được nêu rõ theo cách khác, khi phần trăm được sử dụng trong bản mô tả này liên quan đến chất rắn, thì phần trăm này được tính theo trọng lượng so với chế phẩm rắn được viện dẫn đến. Khi phần trăm được sử dụng trong bản mô tả này liên quan đến chất lỏng, thì phần trăm này được tính theo thể tích so với dung dịch được viện dẫn đến.

Thông thường, phổ ^{1}H-NMR thu được trên hệ quang phổ kế Bruker Avance III 500 (do Bruker, Bilerica, MA cung cấp) vận hành ở tần số ^{1}H bằng 500,13MHz, có lắp đầu dò PABBI 5mm, do Bruker cung cấp, với gradien trục z; hoặc trên quang phổ kế Avance II 400, do Bruker cung cấp, vận hành ở tần số ^{1}H bằng 400,23MHz, có lắp đầu dò PABBO 5mm do Bruker cung cấp với gradien theo trục z. Thông thường, các mẫu này được hòa tan trong 500µl DMSO-d_6 hoặc CD_3OD để phân tích NMR. Độ dịch chuyển hóa học ^{1}H được so với tín hiệu của dung môi còn lại theo DMSO-d_6 ở δ=2,50 và CD_3OD ở δ=3,30.

Các pic đáng kể được lập thành bảng kê và thường bao gồm: số proton, mức độ đa bội (s, vạch đơn; d, vạch đôi; dd, vạch đôi của vạch đôi; t, vạch ba; q, vạch bốn; m, đa vạch; br s, vạch đơn rộng) và hằng số liên hợp(s) in Hertz.

Thông thường, phổ khối ion hóa điện tử (Electron Ionization - EI) được ghi lại trên quang phổ kế khối 6140 Quadrupole LC/MS do Agilent Technologies cung cấp. Kết quả đo phổ khối được thông báo ở dạng tỷ lệ giữa khối lượng và điện tích, đôi khi tiếp theo là mức độ dư thừa tương đối của từng ion (trong ngoặc đơn). Nguyên liệu ban đầu trong các ví dụ dưới đây thường sẽ có từ các nguồn thương mại như Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, hoặc theo các quy trình đã bộc lộ trong bản mô tả này.

Các chữ viết tắt sau có thể được sử dụng được sử dụng trong bản mô tả này:

~	khoảng
+ve hoặc pos. ion	ion có điện tích dương

Δ	nhiệt
Ac	axetyl
Ac_2O	axetic anhyđrit
aq	dung dịch nước
AcOH	axit axetic
Bn	benzyl
Boc	tert-butyloxycarbonyl
BSA	albumin huyết thanh bò
Bu	butyl
Bz	benzoyl
Calcd hoặc Calc'd	theo tính toán
Conc.	cô đặc
CSA	axit camphor-10-sulfonic
d	(số) ngày
DBU	1,8-điazabixyclo[5.4.0]undec-7-en
DCE	đicloetan
DCM	điclometan
DEA	đietylamin
Dess-Martin periođinan; chất phản ứng Dess-Martin	1,1,1-triaxetoxy-1,1-đihyđro-1,2-benziođoxol-3-(1*H*)-on
DIEA hoặc DIPEA	điisopropyletylamin
DMAP	4-đimetylaminopyriđin
DME	1,2-đimetoxyetan
DMF	N,N-đimetylformamit
DMSO	đimetyl sulfoxit
dr	tỷ lệ giữa cácchất đồng phân không đối quang
DTT	đithiothreitol
DVB	đivinylbenzen
EDC	N-etyl-N'-(3-đimetylaminopropyl)carbođiimit
eq	đương lượng
ESI hoặc ES	ion hóa điện tử
Et	etyl
Et_2O	đietyl ete
Et_3N	trietylamin
EtOAc	etyl axetat
EtOH	rượu etylic
g	gam
h	giờ
HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat
HBTU	O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametyl-uroni-hexaflophosphat
Hex	hexan
HMPA	hexametylphosphoramit
HOAt	1-hyđroxy-7-azabenzotriazol

HOBt	hyđroxybenzotriazol
HPLC	sắc ký lỏng cao áp
IPA hoặc iPrOH	rượu isopropylic
chất phản ứng Jones	dung dịch chứa crom(IV) oxit và axit sulfuric trong nước
KHMDS	kali hexametylđisilazit
KOAc	kali axetat
LCMS, LC-MS hoặc LC/MS	phép đo phổ khối sắc ký lỏng
LDA	lithi điisopropylamit
LHMDS hoặc LiHMDS	lithi hexametylđisilazit
L-Selectride®	lithi tri-*sec*-butylborohyđrua (do Sigma-Aldrich, St. Louis cung cấp)
M	mol (mol L^{-1})
m/z	khối lượng so với điện tích
mCPBA	axit m-cloperoxybenzoic
Me	metyl
MeCN	axetonitril
MeI	iođometan
MeOH	rượu metylic
mg	miligam
min	phút
mL	mililit
M	mol
MS	phổ khối
MsCl	metansulfonyl clorua
MTBE hoặc MtBE	metyl tert-butyl ete
m/z	tỷ lệ khối lượng so với điện tích
NaHMDS	natri hexametylđisilazit
NaOtBu	natri tert-butoxit
NBS	N-bromosucxinimit
nBuLi	n-butyl lithi
NMO	N-metylmorpholin-N-oxit
NMP	1-metyl-2-pyroliđinon
NMR	cộng hưởng từ hạt nhân
N-Selectride®	natri tri-*sec*-butylborohyđrua (do Sigma-Aldrich, St. Louis cung cấp)
PBS	nước muối đệm phosphat
PMB	parametoxybenzyl
Pr	propyl
ppm	phần triệu
rac	triệt quang
RP-HPLC hoặc RPHPLC	sắc ký lỏng cao áp đảo pha
RT hoặc rt	nhiệt độ trong phòng
sat. hoặc sat'd hoặc satd	bão hòa
SFC	sắc ký lỏng siêu tới hạn
TBAF	tetrabutylamoni florua

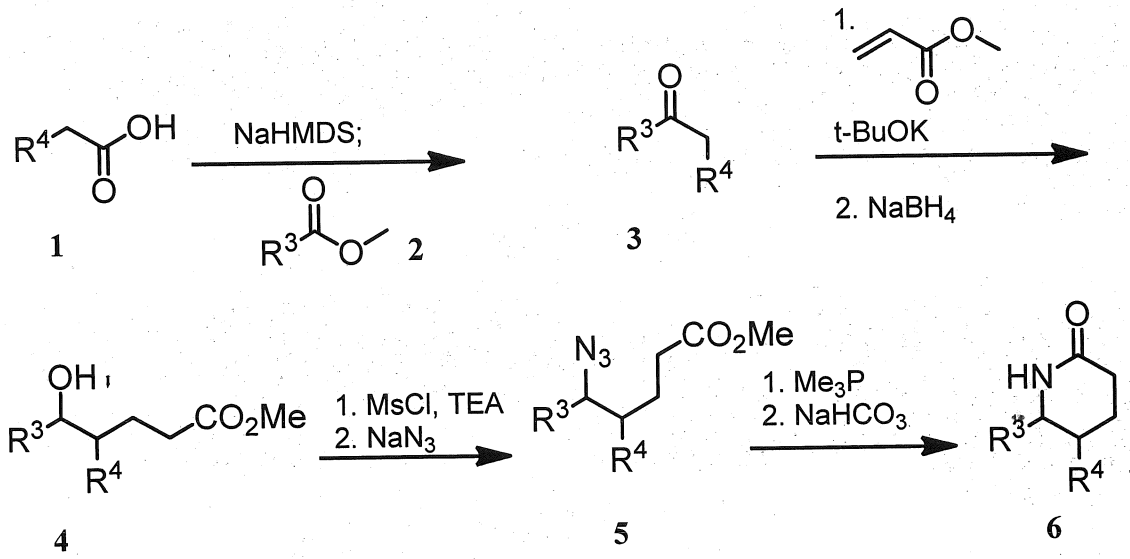
TBDMS	tert-butyldimetylsilyl
TBDMS-Cl	tert-butyldimetylsilyl clorua
TBDPS	*tert*-butyldiphenylsilyl
TEMPO	(2,2,6,6-tetrametylpiperiđin-1-yl)oxidanyl
tert hoặc t	bậc ba
TFA	axit triflouroaxetic
THF	tetrahyđrofuran
TIPS	triisopropylsilyl
TLC	sắc ký lớp mỏng
TMS	trimetylsilyl hoặc trimetylsilan
TPAP	tetrapropylamoni perruthenat
t_R	thời gian lưu
tBuOH	rượu tert-butylic
v/v	thể tích so với thể tích

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các sơ đồ tổng hợp chung

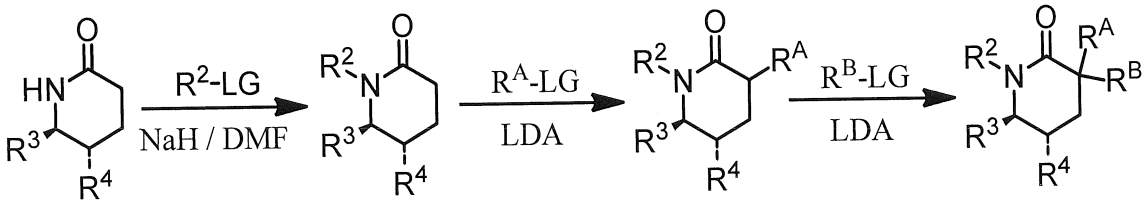
Thông thường, các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bắt đầu bằng nguyên liệu ban đầu sẵn có trên thị trường và bằng cách áp dụng các kỹ thuật tổng hợp mà chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết. Quy trình phác thảo dưới đây là các sơ đồ phản ứng thích hợp để điều chế các hợp chất theo sáng chế. Phần minh họa tiếp theo được thể hiện trong các ví dụ cụ thể được thực hiện.

Sơ đồ 1



Như được thể hiện trên Sơ đồ **1**, các hợp chất theo sáng chế trong đó R^a và R^b đều là H, có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng với axit aryl axetic đã được thế một cách thích hợp có công thức **1** và axit aryl carboxylic có công thức **2** trong dung môi hữu cơ hoặc hỗn hợp gồm các dung môi (kể cả hỗn hợp trong nước) với sự có mặt của bazơ, như LHMD hoặc KHMDS để tạo ra, sau khi xử lý, hợp chất có công thức **3**. Việc xử lý hợp chất có công thức **3** bằng metyl acrylat với sự có mặt của bazơ, như tBuOK tạo ra 5-oxopentanoat đã được thế ở vị trí 4,5, mà có thể được khử bằng chất khử như $NaBH_4$ hoặc $LiBEt_3H$ trong dung môi thích hợp như THF, đietylete hoặc đimetoxyetan để tạo ra hợp chất triệt quang có công thức **4**. Đến lượt mình, hợp chất có công thức **5** có thể thu được từ hợp chất có công thức **4** bằng cách chuyển hóa rượu này thành toluen sulfonat, metansulfonat, hoặc triflometansulfonat, tiếp theo là phản ứng với natri azit trong dung môi thích hợp, ví dụ, DMF, DME hoặc axeton. Azit này có thể được khử thành amin bậc một bằng nhiều chất khử bao gồm $NaBH_4$, H_2 và chất xúc tác, triphenylphosphin và trimetylphoshin, mà đến lượt mình, khi được xử lý bằng bazơ, như LiOH, K_2CO_3 hoặc $NaHCO_3$ trong hỗn hợp trong nước với dung môi hữu cơ thích hợp, như THF thì sẽ đóng vòng thành piperiđin-2-on có công thức **6**. Từng chất đồng phân đối ảnh của hợp chất triệt quang có công thức **6** có thể được tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng bằng cách sử dụng, ví dụ, cột Chiralcel® OD-H 20mm đường kính trong × 250mm (do Daicel Chemical Industries LTD, Fort Lee, NJ cung cấp) bằng cách sử dụng 40% rượu isopropylic/hexan làm chất rửa giải.

Sơ đồ 2

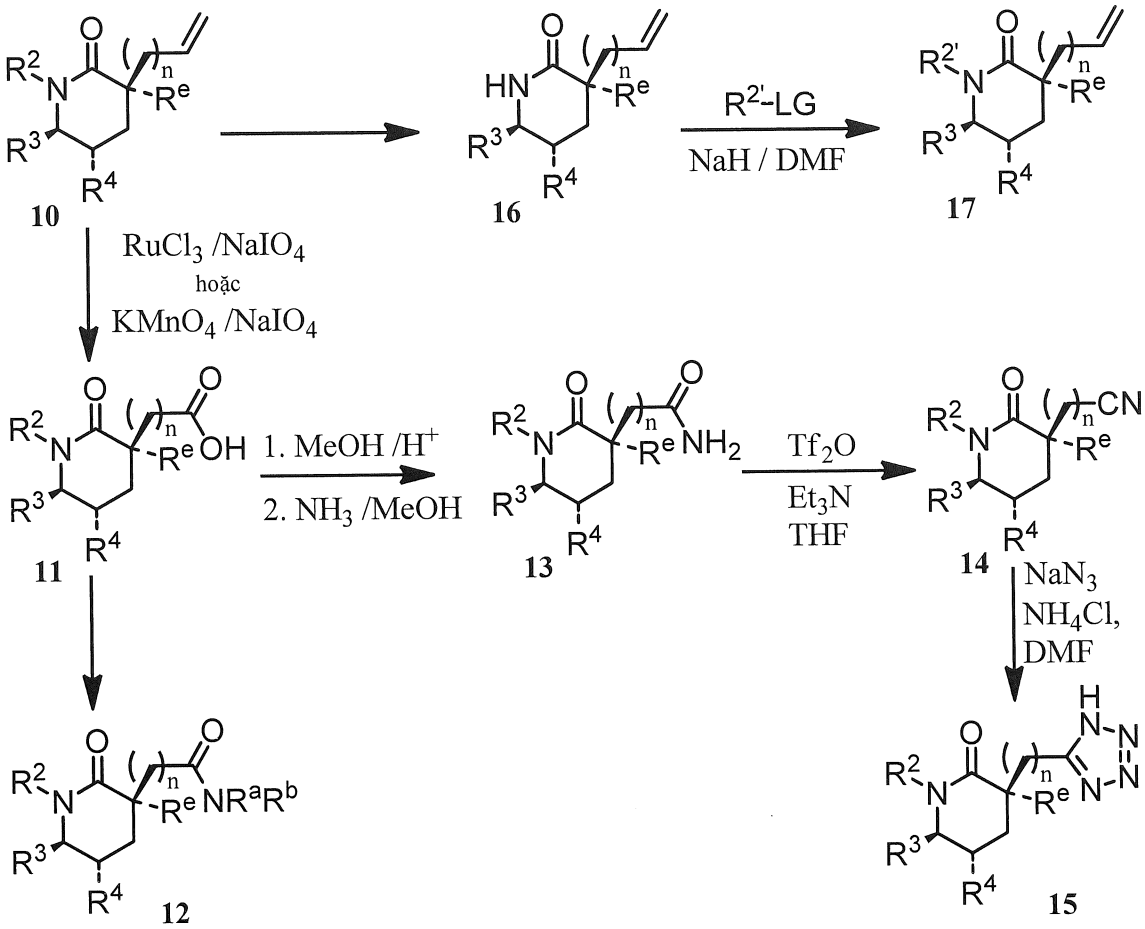


Như được thể hiện trên Sơ đồ **2**, piperiđin-2-on có công thức **6** có thể được biến đổi tiếp, ví dụ, bằng cách aryl hóa hoặc alkyl hóa nitơ theo các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết. Ví dụ, cho hợp chất có công thức **6** phản ứng với alkyl halogenua với sự có mặt của bazơ như natri hyđrua trong dung môi như DME, DMF hoặc THF sẽ hoàn thành bước chuyển hóa này. Hợp chất

có công thức **7** có thể được alkyl hóa tiếp bằng cách xử lý bằng bazơ như lithi điisopropylamit hoặc lithi hexametyldisilazit trong dung môi thích hợp như THF, tiếp theo phản ứng với chất alkyl hóa, như alkyl halogenua, alkyl metansulfonat, alkyl triflometansulfonat, hoặc alkyl toluen sulfonat để tạo ra chất trung gian có công thức **8**. Nếu muốn, trình tự các bước có thể được lặp lại để tạo ra các hợp chất có công thức chung **9**. LG là nhóm rời chuyển.

Như được thể hiện trên Sơ đồ **3**, nhóm đã được gắn vào nitơ có khả năng được loại ra để tạo ra chất trung gian có công thức **16**. Ví dụ, việc xử lý chất dẫn xuất 2,4-đimetoxybenzyl bằng TFA sẽ hoàn thành bước chuyển hóa này. Các bước chuyển hóa tương tự đã được bộc lộ rõ trong tài liệu (xem: P. G. M. Wuts and T. W. Greene, "*Greene's protective groups in organic synthesis*", 4th ed., John Wiley & Sons, New York, (2007) chẳng hạn). Việc lại đưa hợp chất có công thức **16** vào các điều kiện alkyl hóa tương tự như các điều kiện nêu trên sẽ tạo ra hợp chất có công thức **17**.

Sơ đồ 3

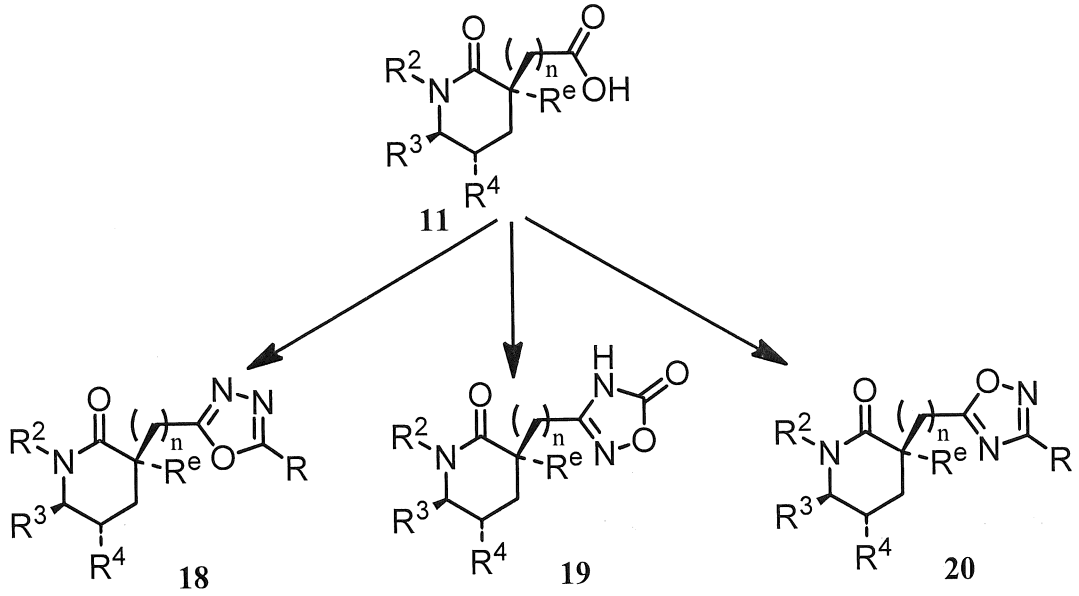


Như được thể hiện tiếp trên Sơ đồ **3**, nếu một trong số các nhóm alkyl chứa liên kết đôi, thì liên kết đôi này có thể được chuyển hóa thành axit carboxylic có công thức **11** theo nhiều phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết. Ví dụ, cho hợp chất có công thức **10** phản ứng với dung dịch periođat chứa $KMnO_4$ hoặc $RuCl_3$ (xem chẳng hạn R. U. Lemieux, E. von Rudloff, *Can. J. Chem.*, 38, 1703, (1955)) sẽ hoàn thành bước chuyển hóa này. Axit carboxylic có công thức **11** lại có thể được chuyển hóa thành các nhóm khác như amit hoặc hyđrazit theo các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết. Ví dụ, axit carboxylic có công thức **11** có thể được hoạt hóa bằng cách ngưng tụ cùng với nhiều loại các chất phản ứng liên hợp, kể cả hyđroxybenzotriazol (HOBt) và N-hyđroxysucxinimit (HOSu), ví dụ, bằng cách sử dụng đixyclohexylcarbođiimit (DCC) hoặc chất phản ứng carbođiimit tương tự hoặc nhiều loại chất phản ứng như các loại đã được phát triển để tạo ra liên kết peptit. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết điều kiện cho các phản ứng này . Chất trung gian đã được

hoạt hóa, este của HOBt hoặc HOSu, ví dụ, có thể được ngưng tụ với nhiều loại ái nhân như các amin hoặc rượu.

Sơ đồ 3 thể hiện quá trình chuyển hóa hợp chất có công thức **11** thành amit có công thức **12** theo trình tự này. Bằng cách sử dụng amoniac làm ái nhân, thu được hợp chất có công thức **13**. Bước loại nước cho amit có công thức **13** thành nitril có công thức **14** có thể được hoàn thành theo nhiều phương pháp khác nhau. Phospho pentoxit là chất loại nước chung cho phản ứng này, nhưng người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết nhiều chất khác nữa (xem R. C. Larock; *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., John Wiley & Sons, New York, pp. 1983, (1999)). Nitril lại có thể được chuyển hóa thành các nhóm khác như tetrazol bằng cách cho nitril phản ứng với azit, như natri azit, lithi azit hoặc axit hydrazoic trong dung môi như DMF hoặc nước.

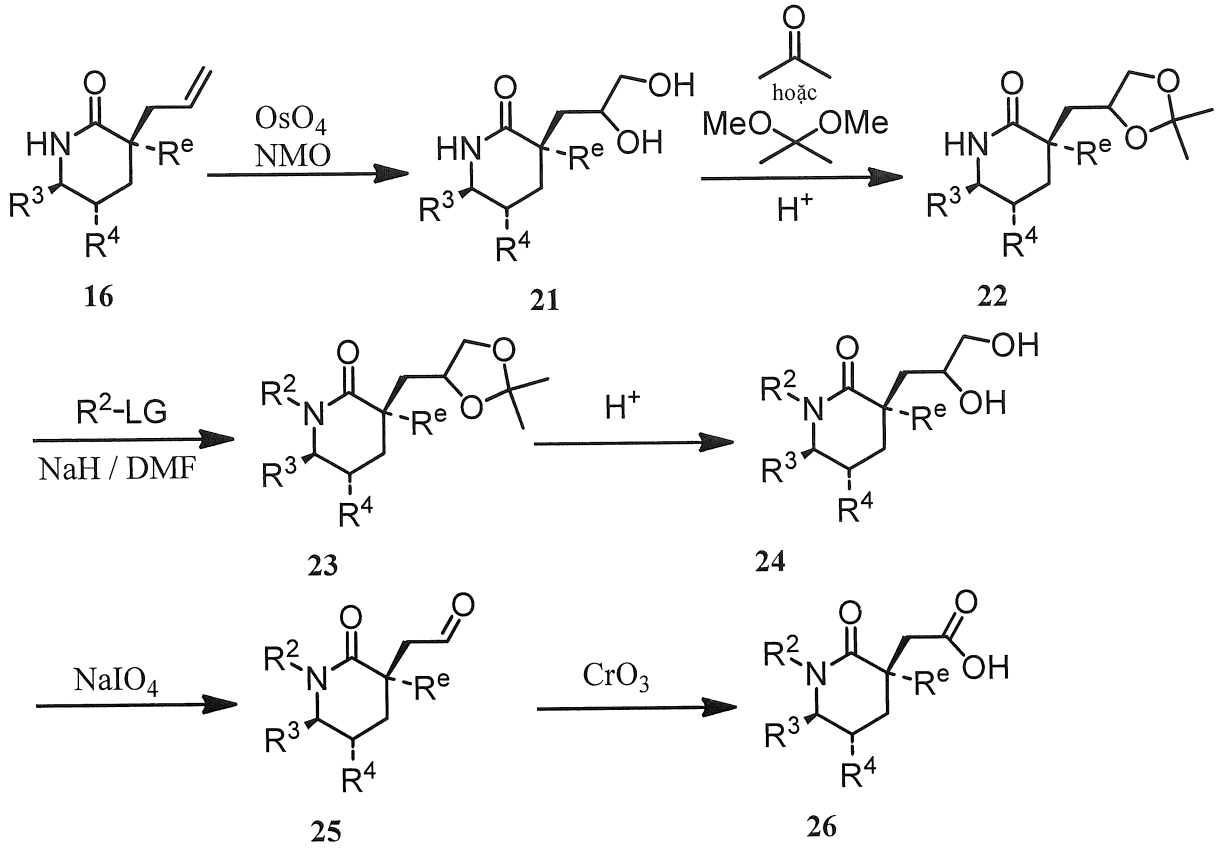
Sơ đồ 4



Như được thể hiện trên Sơ đồ **4,** axit có công thức **11** còn có thể được sử dụng để tạo ra các chất dẫn xuất dị vòng, ví dụ, [1,3,4]-oxađiazol có công thức **18**, [1,2,4]-oxađiazol-5(4H)-on có công thức **19**, và [1,2,4]-oxađiazol có công thức **20** theo các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết. Ví dụ, bước chuyển hóa axit có công thức **11** thành điaxylhyđrazit, tiếp theo là xử lý bằng bazơ ở nhiệt độ cao hơn sẽ tạo ra hợp chất có công thức **18**. Theo ví dụ khác, hợp chất có công thức **11** được chuyển hóa thành nitril như đã được bộc lộ trên Sơ đồ 3, mà hợp chất này được xử lý bằng hyđroxylamin. Phản ứng với 1,1'-carbonylđiimiđazol với sự

có mặt của bazơ, như DBU, tạo ra hợp chất có công thức **19**. Theo ví dụ khác nữa, hợp chất có công thức **11** phản ứng với chất dẫn xuất N-hyđroxycarboxamiđin với sự có mặt của 1,1'-carbonylđiimiđazol, tiếp theo là bước xử lý bằng tetrabutylamoni florua để tạo ra hợp chất có công thức **20**.

Sơ đồ 5



16 **21** **22**

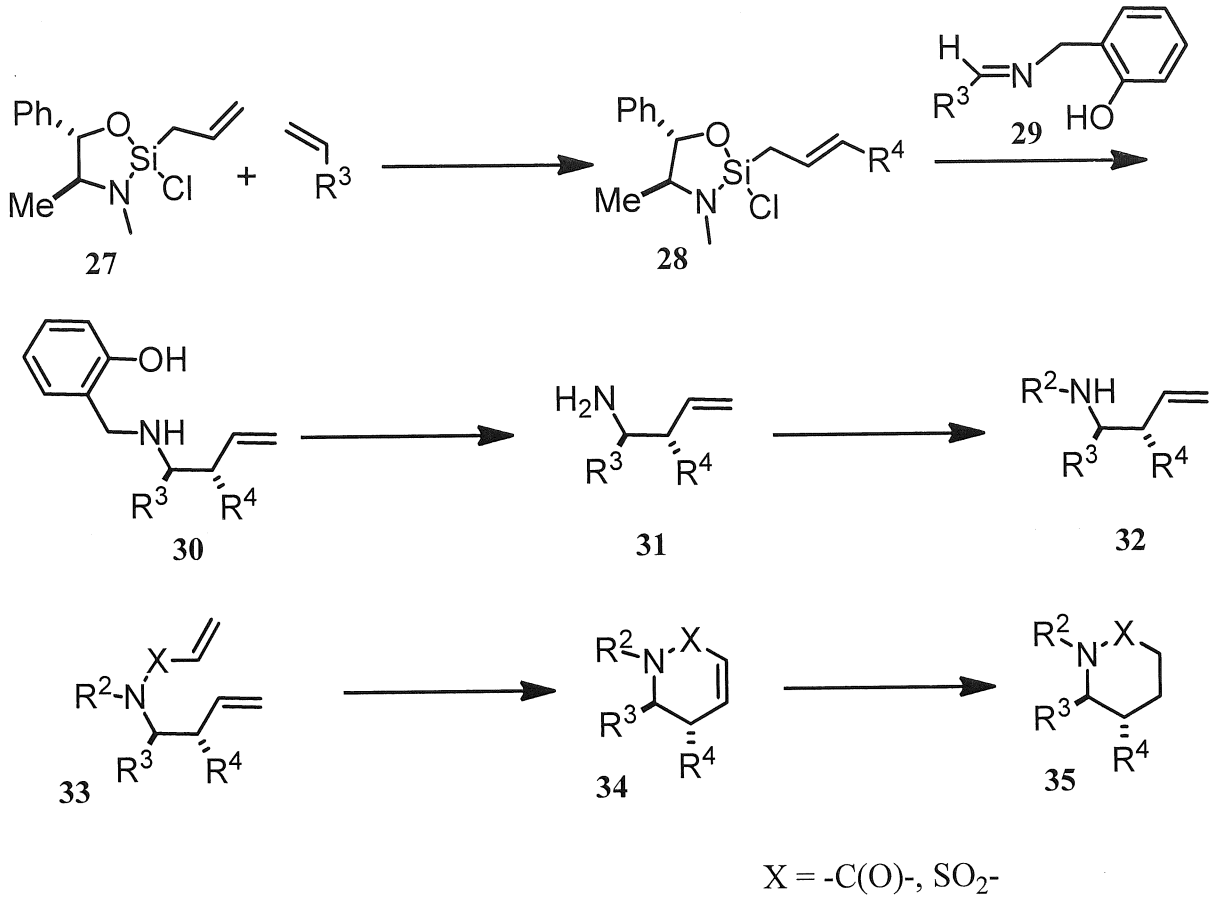
23 **24**

25 **26**

Như được thể hiện trên Sơ đồ **5**, hợp chất có công thức **16** cũng có thể được đihyđroxyl hóa để tạo ra hợp chất có công thức **21**. Osmitetroxit với sự có mặt của tác nhân oxy hóa thứ hai như 4-metylmorpholin-4-oxit trong dung môi thích hợp sẽ hoàn thành bước chuyển hóa này. Hợp chất có công thức **21** có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức **22** theo phản ứng với axeton hoặc 2,2-đimetoxypropan với sự có mặt của axit, như axit metansulfonic, axit p-toluensulfonic hoặc axit camphorsulfonic. Sau đó, hợp chất có công thức **22** có thể được aryl hóa ở nguyên tử N hoặc được alkyl hóa ở nguyên tử N theo nhiều phương pháp khác nhau mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết, như xử lý hợp chất có công thức **22** bằng alkylhalogenua, alkylmetansulfonat hoặc alkyltoluensulfonat với sự có mặt của bazơ như butyllithi hoặc natri hyđrua trong dung môi như DME, DMF hoặc THF. Bước xử lý hợp chất có công thức **23** bằng axit như HCl hoặc H_2SO_4 với sự có

mặt của nước sẽ tạo ra diol có công thức **24**, mà có thể được phân cắt thành alđehyt có công thức **25** bằng nhiều loại tác nhân oxy hóa, như axit periođic hoặc chì tetraaxetat (xem Haines, A. H. Methods *for the Oxidation of Organic Compounds*, Vol 2.; p 277, Academic Press, NY, (1988)). Alđehyt có công thức **25** có thể được chuyển hóa thành axit có công thức **26** bởi các chất oxy hóa mạnh, bao gồm CrO_3 hoặc dung dịch periođat chứa $RuCl_3$.

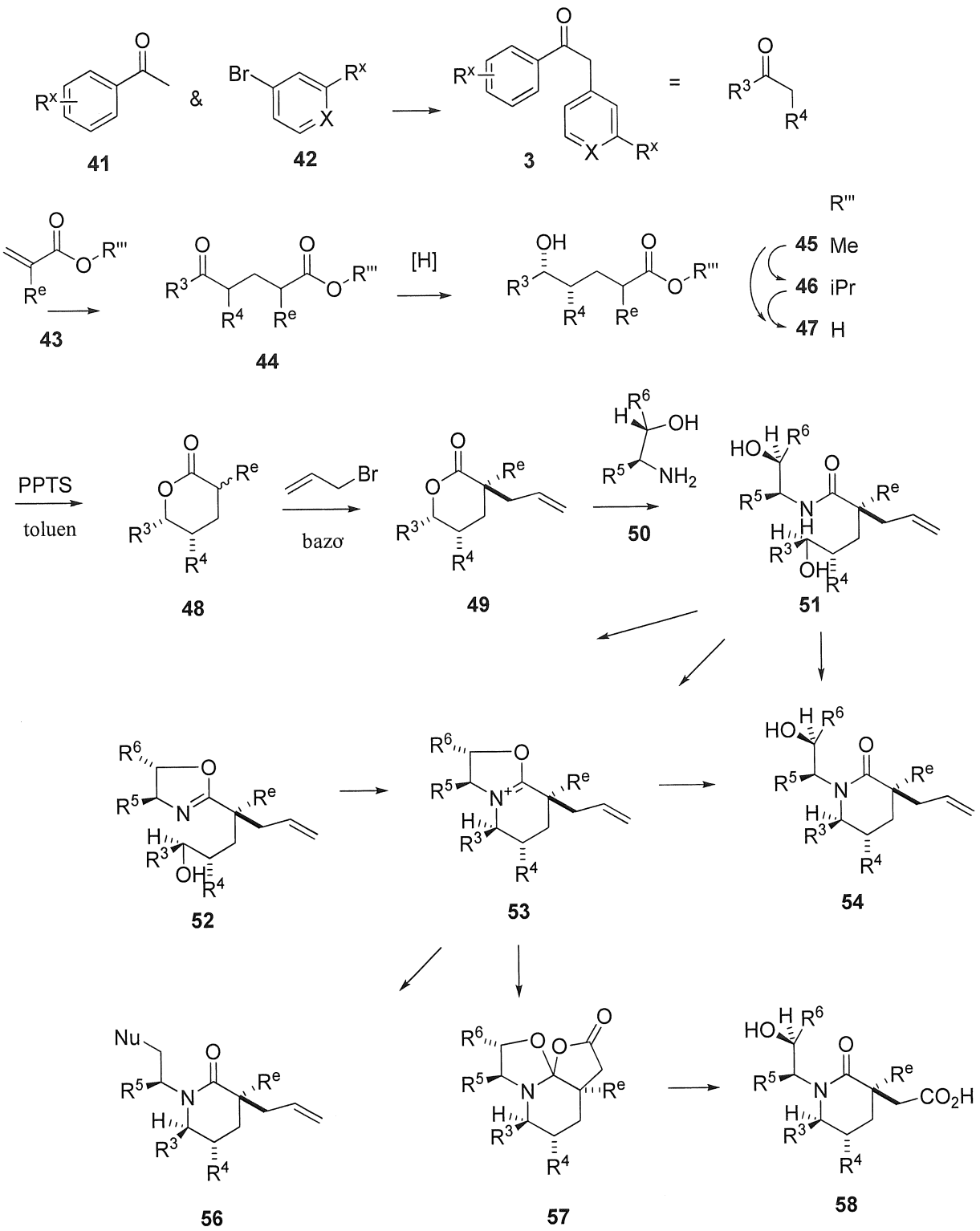
Sơ đồ 6



Sơ đồ 6 minh họa phương pháp khác để điều chế các chất trung gian có cấu trúc chung có công thức **35**. Chất trung gian này có thể được sử dụng để tạo ra các hợp chất khác nữa theo sáng chế. Theo Sơ đồ này, (4S,5S)-2-alyl-2-clo-3,4-đimetyl-5-phenyl-1,3,2-oxazasiloliđin có công thức chung **28** được tạo ra theo phản ứng của hợp chất có công thức **27** (được điều chế như đã được bộc lộ trong tài liệu: *J. Am. Chem. Soc.* 124, 7920, (2002) với alken với sự có mặt của chất xúc tác Grubb. Phản ứng với imin có công thức **29**, mà nó được điều chế theo phản ứng của 2-(aminometyl)phenol với alđehyt bằng cách áp dụng các điều kiện mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết, sẽ tạo ra hợp chất có công thức **30** (xem cả tài liệu: *J. Am.*

Chem. Soc. 129, 14552, (2007)). Chất trung gian có công thức **30** lại có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức **31**, bằng cách cho phản ứng lần lượt với axetic anhyđrit với sự có mặt của bazơ như trietylamin, axit toluen sulfonic và oxalyl clorua với sự có mặt của propylen glycol như đã được bộc lộ trong tài liệu: *Org. Letters*, 11, 433, (2009), chẳng hạn. Homoalyl amin có công thức **31** có thể tùy ý được biến đổi tiếp, ví dụ, bằng cách aryl hóa hoặc alkyl hóa nitơ theo các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết. Ví dụ, phản ứng của hợp chất có công thức **31** với keton hoặc alđehyt với sự có mặt của tác nhân khử như natri borohyđrua, natri xyanoborohyđrua hoặc natri triaxetoxyborohyđrua trong dung môi như DME, DMF hoặc THF sẽ hoàn thành bước chuyển hóa này. Hợp chất có công thức **32** có thể được axyl hóa hoặc được sulfonyl hóa bởi các điều kiện mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết để tạo ra hợp chất có công thức **33**. Hợp chất có công thức **33** có thể được đóng vòng thành **34** bằng phản ứng chuyển vị đóng nhân (Ring Closing Metathesis RCM). Các chất xúc tác thích hợp cho bước chuyển hóa này là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này (xem (a) Grubbs, R. H. *Handbook of Metathesis*; Wiley-VCH: Weinheim, (2003); (b) *Angew. Chem., Int. Ed.*, 42, 1900, (2003) chẳng hạn) và bao gồm các chất xúc tác Grubbs thế hệ 1 và các chất xúc tác Grubbs thế hệ 2. Bước hyđro hóa hợp chất có công thức **34** có xúc tác bằng cách sử dụng chất xúc tác, ví dụ, paladi, platin hoặc iriđi trong dung môi như DCM, THF, metanol, hoặc hỗn hợp trong nước chứa rượu hoặc THF làm đồng dung môi, ví dụ, sử dụng để khử liên kết đôi, tạo ra hợp chất có công thức **35**.

Sơ đồ 7



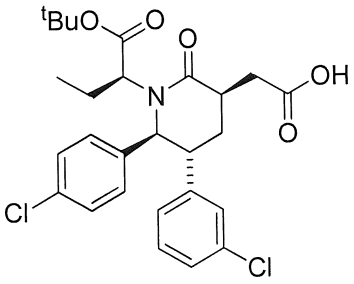
Các hợp chất theo sáng chế còn có thể được điều chế theo quy trình lacton được minh họa trên Sơ đồ 7. Aryl benzyl keton có công thức **3**, sẵn có trên thị trường hoặc điều chế được theo quy trình ngưng tụ Dieckmann hoặc bằng cách liên hợp aryl metyl keton có công thức **41** với hợp chất bromoaryl có công thức **42**, có thể được ngưng tụ với acrylat este có công thức **43** bao gồm metacrylat, etacrylat, v.v., để tạo ra keto este

có công thức **44**. Hiện tượng khử chọn lọc lập thể xảy ra với natri borohyđrua trong metanol để tạo ra chất triệt quang có công thức **45** ở dạng hỗn hợp gồm các epime ở vị trí R^e. Theo cách khác, bước khử này có thể được thực hiện theo quy trình phân giải động học (xem tài liệu: Chen, et. al., *Organic Process Research & Development,* **2007**, *11*, 616-623 và các tài liệu viện dẫn trong đó) để tạo ra hợp chất đã được làm giàu đồng phân đối ảnh có công thức **46**, cũng ở dạng hỗn hợp gồm các epime ở vị trí R". Trong quy trình này, isopropyl este được tạo ra bằng cách chuyển hóa este. Bước thủy phân thành axit carboxylic có công thức **47**, tiếp theo là bước tạo lacton tạo ra chất triệt quang hoặc lacton đã được làm giàu đồng phân đối ảnh có công thức **48** ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang ở vị trí R^e. Các chất đồng phân không đối quang ở dạng hỗn hợp có thể được enol hóa bằng bazơ mạnh như LiHMDS hoặc LDA để tạo ra enolat chung mà nó được alkyl hóa bằng alyl bromua để tạo ra lacton có công thức **49** ở dạng chất đồng phân không đối quang đơn lẻ. (xem Ví dụ 261 Bước E). Bước ngưng tụ lacton triệt quang có công thức **49** với các rượu amino tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh có công thức **50** tạo ra các hyđroxylamit đồng phân không đối quang có công thức **51** mà hợp chất này có thể được chuyển hóa thành các oxazolin có công thức **52**, các muối oxazolini có công thức **53** hoặc các hyđroxylactam có công thức **54**. Thông thường, bước tách các chất đồng phân không đối quang có thể được thực hiện đối với chất bất kỳ trong số các chất trung gian này theo phương pháp silic đioxit pha thường. Theo cách khác, bước ngưng tụ lacton đã được làm giàu đồng phân đối ảnh có công thức **49** với rượu amino đã được làm giàu đồng phân đối ảnh có công thức **50** làm tăng độ tinh khiết đồng phân đối ảnh của hợp chất tạo thành có công thức **51**, **52**, **53** hoặc **54**. Ví dụ, lacton dư đồng phân đối ảnh 94% kết hợp với rượu amino dư đồng phân đối ảnh 98% tạo ra chất đồng phân không đối quang chính dư đồng phân đối ảnh 99,94%.

Hyđroxylactam có công thức **54** (R^5=Et, cPr) đã được điều chế theo quy trình thay thế (xem Ví dụ 91 Bước B; và Ví dụ 252 Bước A) và sử dụng làm chất trung gian cho nhiều hợp chất trong số các hợp chất theo sáng chế (tương đương với lactam có công thức **10** trên **Sơ đồ 3**). Bằng cách áp dụng quy trình lacton, có thể điều chế được các ví dụ bổ sung (R^5= iPr [Ví dụ 261, Bước H], tBu, v.v.). Ngoài ra, các rượu amino có hai tâm không đối xứng cạnh nhau (tức là R^6 không là H) có thể được kết hợp vào quy trình này. Muối oxazolini **53** cũng là chất trung gian dễ thay đổi. Muối này có thể

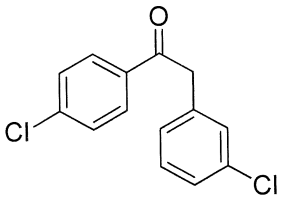
được chắn bằng các ái nhân khác nhau như azit, các thiol hoặc sulfinat các muối để tạo ra lactam có công thức **56**, dẫn đến các amin, amit, sulfonamit và sulfon. Nhóm alyl bao gồm muối oxazolini có công thức **53** có thể được oxy hóa thành trạng thái oxy hóa của axit carboxylic với mức độ phức tạp tối thiểu từ tâm rượu bậc nhất hoặc bậc hai mà nó được liên kết trong nhân oxazolin. Orthoamit tạo ra có công thức **57** giải phóng lactam carboxylat có công thức **58** trong các điều kiện thủy phân nhẹ. Do đó, lacton có công thức **49** [R^3=pClPh, R^4=mClPh, R^e=Me] và (2S,3S)-3-aminopentan-2-ol [xem WO2007/110649A2] được kết hợp. Oxazoline tương ứng có công thức **52** [R^3=pClPh, R^4=mClPh, R^e=Me R^5=Et, R^6=Me] được tạo ra bằng cách loại nước trong các điều kiện Dean-Stark trong toluen có chất xúc tác amoni molypđat. Bước xử lý bằng triflic anhyđrit trong điclometan với lutiđin ở -50°C tạo ra muối oxazolini có công thức **53** [R^3=pClPh, R^4=mClPh, R^e=Me R^5=Et, R^6=Me]. Bước oxy hóa bằng $KMnO_4$ trong điclometan/nước được tạo điều kiện thuận lợi bởi tetrabutylamoni clorua tạo ra, sau khi xử lý và thủy phân bằng dung dịch natri bicacbonat trong isopropyl axetat ở 70°C, hợp chất có công thức **58** [R^3=pClPh, R^4=mClPh, R^e=Me R^5=Et, R^6=Me] đồng nhất với nguyên liệu điều chế được trong Ví dụ 152.

Ví dụ 1



Axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-tert-butoxy-1-oxobutan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

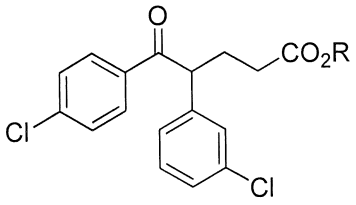
Bước A. 2-(3-clophenyl)-1-(4-clophenyl)etanon



117 ml dung dịch chứa 1M natri bis-(trimetylsilyl) amit trong THF được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa axit 2-(3-clophenyl) axetic (10g, 58,6mmol) trong THF

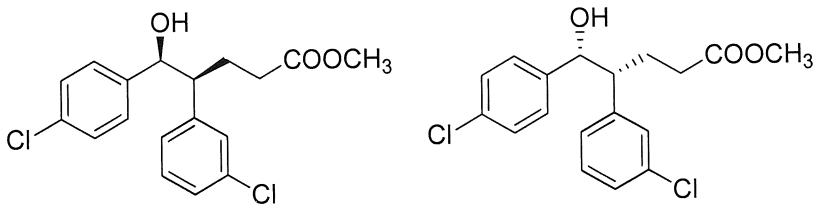
(58ml) trong khoảng thời gian 1 giờ ở -78°C. Sau khi được khuấy ở -78°C trong 40 phút, dung dịch chứa metyl 4-clobenzoat (10g, 58,6mmol) trong THF (35ml) được bổ sung vào trong khoảng thời gian 10 phút. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -78°C trong 3 giờ, sau đó được để ấm đến 25°C, và khuấy thêm 2 giờ nữa cho đến khi hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và hầu hết THF được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được chiết bằng etyl axetat (2 × 100ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Sản phẩm được kết tinh ra khỏi ete/pentan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

Bước B. Metyl 4-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-5-oxopentanoat



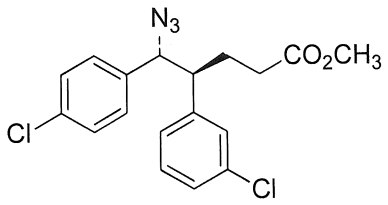
20ml dung dịch chứa 1M kali tert-butoxit trong THF được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa 52,1g (197mmol) 2-(3-clophenyl)-1-(4-clophenyl)etanon (theo Ví dụ 1, Bước A) và metyl acrylat (19,5ml, 216mmol) trong 360ml THF ở 0°C trong khoảng thời gian 20 phút (nhiệt độ của dung dịch phản ứng được giữ < 10°C). Hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ môi trường. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm, pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: 15% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng lỏng không màu. R là CH_3.

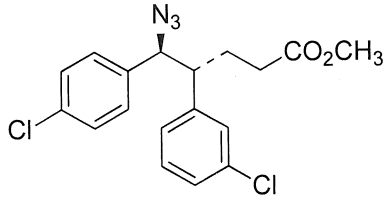
Bước C. (4S,5S)-metyl 4-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-5-hyđroxy pentanoat và (4R,5R)-metyl 4-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-5-hyđroxy pentanoat



Natri borohyđrua (8058mg, 213mmol) thành nhiều phần nhỏ được bổ sung vào dung dịch chứa 75,1g (213mmol) metyl 4-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-5-oxopentanoat (theo Ví dụ 1, Bước B) trong MeOH (0,71l, nồng độ = 0,3M) ở 0°C. Sau khi được khuấy ở 0°C trong 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng nước đá lạnh H_2O, cô dưới áp suất giảm, và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa (dung dịch nước NaCl bão hòa), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: građien rửa giải 20% đến 30% EtOAc/hexan) tạo ra hỗn hợp triệt quang gồm các hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng lỏng không màu.

Bước D. (4S,5R)-Metyl 5-azido-4-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl) pentanoat và (4R,5S)-Metyl 5-azido-4-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)pentanoat



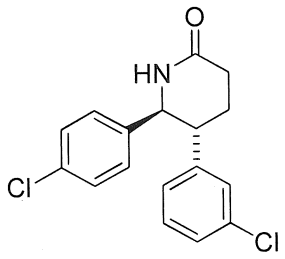


Metansulfonyl clorua (18ml, 232mmol) được bổ sung nhỏ giọt ở 0°C vào dung dịch chứa 63,1g (179mmol) (4S,5S)-metyl 4-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-5-hyđroxy pentanoat và (4R,5R)-metyl 4-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-5-hyđroxy pentanoat (theo Ví dụ 1, Bước C) và trietylamin (49,8ml, 357mmol) trong DCM (600ml, 0,3M) trong khoảng thời gian 10 phút. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 40 phút và theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC) về mức độ hoàn thành. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng nước đá nước, chiết (3 × DCM), và rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), và cô dưới áp suất giảm.

Mesylat thô tổng hợp được như trên được hòa tan trong DMF (350ml, 0,5M) và natri azit (58g, 893mmol) được bổ sung vào thành nhiều phần. Hỗn hợp này được làm tăng nhiệt độ đến 100°C và sau khi được khuấy ở 100°C trong 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa (dung dịch nước NaCl bão hòa), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp sắc

ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: gradien rửa giải 5% đến 20% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng lỏng không màu.

Bước E. (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)piperiđin-2-on



152ml dung dịch chứa 1M trimetylphosphin trong THF (152mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 45,9g (121mmol) metyl 5-azido-4-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl) pentanoat (theo Ví dụ 1, Bước D) trong THF/H_2O (theo tỷ lệ 4:1, 375ml). Sau khi được khuấy trong 1 giờ ở 25°C, hầu hết THF được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được kiềm hóa (2M LiOH lạnh băng) và sản phẩm này được chiết bằng metylen clorua. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu trắng.

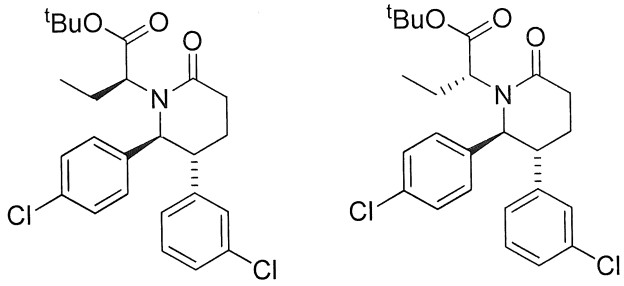
Chất rắn này được hòa tan trong MeOH/dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (theo tỷ lệ 4:1, 2,4l, nồng độ = 0,05M) và hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ để hồi lưu trong 3 giờ. Dung môi hữu cơ dư được loại bỏ dưới áp suất giảm, phần cặn được pha loãng bằng nước và chiết (2 × 10% MeOH/DCM). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra trans-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)piperiđin-2-on ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể. Từng chất đồng phân lập thể được phân tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng (lưu tốc: 18ml/phút trên cột Chiralcel® OD-H 20mm đường kính trong × 250mm, 5mic (do Daicel Inc., Fort Lee, NJ cung cấp), bằng cách sử dụng 40% rượu isopropylic/hexan làm chất rửa giải) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (t_R = 8,2 phút) ở dạng rắn màu trắng.

$[\alpha]_D$ = + 158 (T = 23,4°C, nồng độ = 1,12, MeOH); ^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,21 (2 H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,09–7,19 (3 H, m), 7,04–7,01 (1 H, m), 6,97 (2 H, d, *J* = 8,2 Hz), 6,80–6,77 (1 H, m), 5,83 (1 H, s, br), 4,51 (1 H, d, *J* = 9,8 Hz), 2,94–2,77

(1 H, m), 2,74–2,60 (2 H, m), 2,34–2,20 (1 H, m), 2,17–2,08 (1 H, m); MS (ESI) 320,0 $[M + H]^+$.

Chất đồng phân đối ảnh của hợp chất nêu ở đề mục này, (5S,6R)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)piperiđin-2-on cũng được điều chế theo phương pháp nêu trên: t_R = 12,4 phút; $[\alpha]_D$ = –156 (T = 23,4°C, nồng độ = 1,13, MeOH).

Bước F. Tert-butyl (2S)-2-((2S,3R)-3-(3-clophenyl)-2-(4-clophenyl)-6-oxo-1-piperiđinyl)butanoat và tert-butyl (2R)-2-((2S,3R)-3-(3-clophenyl)-2-(4-clophenyl)-6-oxo-1-piperiđinyl)butanoat



4,22g (105mmol) dịch phân tán chứa 60% natri hyđrua trong dầu khoáng được bổ sung vào dung dịch chứa 13,5g (42,2mmol) (5*R*,6*S*)-5,6-bis(4-clophenyl)piperiđin-2-on (Ví dụ 1, Bước E) trong 140ml DMF ở 0°C. Sau khi được khuấy trong 20 phút, *tert*-butyl 2-bromobutanoat (28,2g, 126mmol) được bổ sung ở 0°C và dung dịch thu được được khuấy ở 25°C trong 1,5 giờ cho đến khi hoàn thành phản ứng này. Sau đó, dung dịch nước NH_4Cl bão hòa được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng etylaxetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: građien rửa giải 20% đến 50% EtOAc/hexan) tạo ra tert-butyl (2S)-2-((2S,3R)-3-(3-clophen yl)-2-(4-clophenyl)-6-oxo-1-piperiđinyl)butanoat ở dạng chất đồng phân phụ rửa giải nhanh hơn:

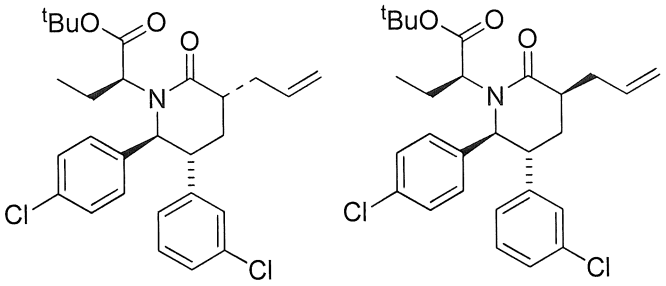
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,22 (2 H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,20–7,10 (2 H, m), 7,08 (2 H, t, *J* = 8,2 Hz) 6,99–6,96 (1 H, m), 6,77–6,73 (1 H, m), 4,48 (1 H, d, *J* = 9,4 Hz), 3,24 (1 H, t, *J* = 7,0 Hz), 3,04–2,94 (1 H, m), 2,72–2,58 (2 H, m), 2,25–2,00 (3 H, m), 1,93–1,82 (1 H, m), 1,45 (9 H, s), 0,98 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz); MS (ESI) 462,1 $[M + H]^+$.

Rửa giải tiếp tạo ra

tert-butyl (2R)-2-((2S,3R)-3-(3-clophenyl)-2-(4-clophenyl)-6-oxo-1-piperiđinyl)butanoat ở dạng chất đồng phân chính rửa giải chậm.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,24 (2 H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,18–7,10 (2 H, m), 7,01 (2 H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,02–6,98 (1 H, m), 6,82–6,78 (1 H, m), 5,83 (1 H, s), 4,54 (1 H, d, *J* = 9,8 Hz), 3,09 (1 H, dd, *J* = 8,2, 4,3 Hz), 3,05–2,99 (1 H, m), 2,70–2,64 (2 H, m), 2,28–2,18 (2 H, m), 2,08–2,02 (1 H, m), 1,48 (9 H, s), 0,57 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz); MS (ESI) 462,1 $[M + H]^+$.

Bước G. tert-butyl (2S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoat và . tert-butyl (2S)-2-((3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoat



3,3ml dung dịch chứa 1M lithi bis(trimetylsilyl)-amit trong THF (3,3mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 1,45g (3,14mmol) tert-butyl (2S)-2-((2S,3R)-3-(3-clophenyl)-2-(4-clophenyl)-6-oxo-1-piperiđinyl)butanoat (theo Ví dụ 1, Bước F) và alyl bromua (0,326ml, 3,76mmol) trong 12,5ml THF ở -78°C. Sau khi được khuấy ở -78°C trong 3 giờ, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa, chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (50g SiO_2, chất rửa giải: građien rửa giải 5% đến 20% EtOAc/hexan) tạo ra tert-butyl (2S)-2-((3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-1-yl)-butanoat ở dạng chất đồng phân chính rửa giải nhanh hơn.

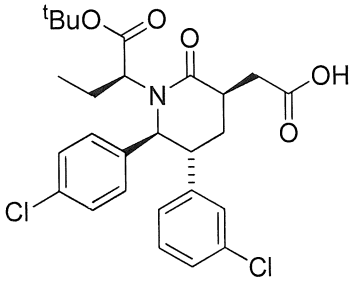
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,27–7,24 (2 H, m), 7,21–7,12 (2 H, m), 7,11–7,00 (3 H, m), 6,93–6,87 (1 H, m), 5,90–5,77 (1 H, m), 5,19–5,09 (2 H, m), 4,64 (1 H, d, *J* = 8,6 Hz), 3,21–3,10 (2 H, m), 2,80–2,71 (1 H, m), 2,70–2,63 (1 H, m), 2,56–2,48 (1 H, m), 2,30–2,15 (2 H, m), 2,07–1,99 (1 H, m), 1,60–1,48 (1 H, m), 1,47 (9 H, s), 0,61 (3 H, t, *J* = 7,6 Hz); MS (ESI) 446,0 $[M + H]^+$.

Rửa giải tiếp tạo ra

tert-butyl (2S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoat ở dạng chất đồng phân phụ rửa giải chậm hơn.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,23 (2 H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,19–7,07 (2 H, m), 7,01–6,95 (3 H, m), 6,77–6,72 (1 H, m), 5,95–5,77 (1 H, m), 5,16–4,99 (2 H, m), 4,51 (1 H, d, *J* = 10,6 Hz), 3,13–3,04 (1 H, m), 2,94 (1 H, dd, *J*=7,8, 4,3 Hz), 2,87–2,77 (1 H, m), 2,68–2,58 (1 H, m), 2,39–2,27 (2 H, m), 2,16–1,95 (2 H, m), 1,54–1,50 (1 H, m), 1,51 (9 H, s), 0,55 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz); MS (ESI) 446,0 $[M + H]^+$.

Bước H. Axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-tert-butoxy-1-oxobutan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

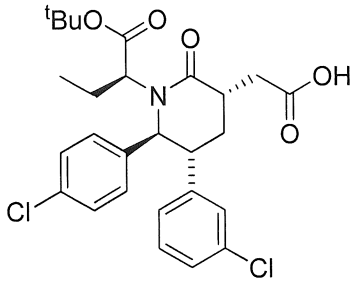


Natri periođat (1,43g, 6,70mmol), tiếp theo ruteni(III) clorua hyđrat (37,8mg, 0,168mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy nhanh chứa 842mg (1,67mmol) *tert*-butyl (2S)-2-((3*S*, 5*R*, 6*S*)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-1-yl) butanoat (theo Ví dụ 1, Bước G) trong hỗn hợp gồm 7ml nước, 5ml axetonitril và 5ml CCl_4. Sau khi được khuấy kỹ trong 18 giờ, hỗn hợp phản ứng này được axit hóa (dung dịch axit xitric 10%) và pha loãng bằng EtOAc. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và dịch lọc được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột GeminiTM Prep C18 5□m, do Phenomenex, Torrance, CA cung cấp; chất rửa giải: građien rửa giải 60% đến 80% axetonitril + 0,1% dung dịch nước TFA + 0,1% TFA) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,35 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,27–7,24 (3 H, m), 7,22–7,16 (1 H, m), 7,18 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 4,85 (1 H, d, *J* = 5,1 Hz), 3,36 (1 H, dd, *J* = 8,6, 3,5 Hz), 3,18–3,14 (1 H, m), 2,92–2,80 (2 H, m), 2,79–2,72 (1 H, m), 2,32–

2,18 (2 H, m), 2,15–2,06 (1 H, m), 1,63–1,50 (1 H, m), 1,44 (9 H, s), 0,67 (3 H, t, J = 7,4 Hz); MS (ESI) 520,2 $[M + H]^+$, 518,0 $[M - H]^-$.

VÍ DỤ 2

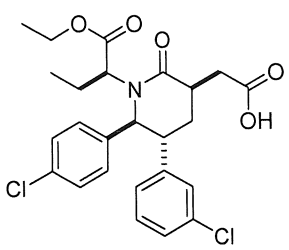


Axit 2-((3S,5R,6S)-1-((S)-1-tert-butoxy-1-oxobutan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (S)-tert-butyl 2-((3R, 5R, 6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-1-yl) butanoat (theo Ví dụ 1, Bước G) theo quy trình được bộc lộ trong Ví dụ 1, Bước H.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-d) δ ppm 7,27–7,26 (2 H, m), 7,12–7,16 (1 H, m), 7,13–7,10 (1 H, m), 7,02–6,94 (3 H, m), 6,74–6,71 (1 H, m), 4,51 (1 H, d, J = 10,8 Hz), 3,18–3,08 (2 H, m), 3,06–2,96 (2 H, m), 2,47 (1 H, dd, J = 15,4, 3,2 Hz), 2,35–2,25 (1 H, m), 2,24–2,12 (2 H, m), 1,52–1,57 (1 H, m), 1,51 (9 H, s), 0,56 (3 H, t, J=7,5 Hz); MS (ESI) 520,2 $[M + H]^+$, 518,0 $[M - H]^-$.

Các hợp chất theo các ví dụ 3 đến 6 dưới đây sẽ được điều chế theo cách đã được bộc lộ trong Ví dụ 1, lần lượt thay thế tert-butyl 2-bromobutanoat ở bước F, bằng etyl 2-bromobutanoat, etyl 2-bromo-3-metylpentanoat, etyl 2-bromopentanoat, và etyl 2-bromo-2-xyclopropylaxetat, với lượng thích hợp.

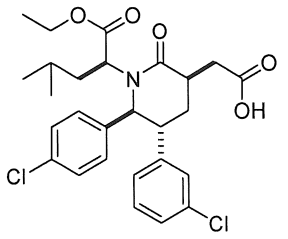
VÍ DỤ 3



Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-etoxy-1-oxobutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,42–7,33 (3 H, m), 7,32–7,28 (3 H, m), 7,27–7,24 (2 H, m), 4,91 (1 H, d, *J* = 3,5 Hz), 4,23–4,10 (2 H, m), 3,54 (1 H, dd, *J* = 8,6, 3,5 Hz), 3,22–3,16 (1 H, m), 2,84–2,73 (3 H, m), 2,38–2,30 (2 H, m), 2,05–1,97 (1 H, m), 1,60–1,50 (1 H, m), 1,27 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz), 0,70 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz); MS (ESI) 491,8 $[M + H]^+$, 489,9 $[M - H]^-$.

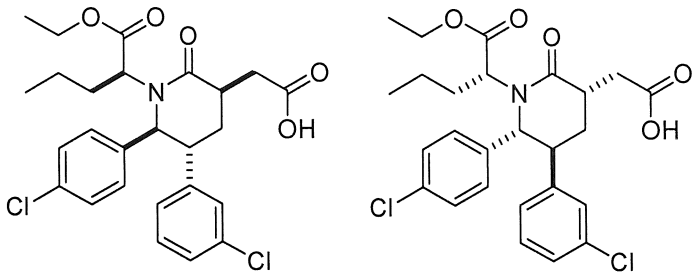
VÍ DỤ 4



Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-etoxy-4-metyl-1-oxopentan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δppm 0,34 (d, *J*=6,7 Hz, 3 H), 0,77 (d, *J*=6,7 Hz, 3 H), 1,13 (m, 1 H), 1,28 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H), 1,30 - 1,44 (m, 1 H), 1,98 (m,1 H), 2,32 - 2,47 (m, 2 H), 2,75 (m, 1 H), 2,79 - 2,86 (m, 2 H), 3,14 - 3,19 (m, 1 H), 3,66 (dd, *J*=9,2, 2,4 Hz, 1 H), 4,11 - 4,24 (m, 2 H), 4,95 (m, 1 H), 7,23 - 7,34 (m,5 H), 7,36 - 7,41 (m, 3 H), MS (ESI) 520,2 $[M+H]^+$. 518,0 $[M-H]^-$.

VÍ DỤ 5

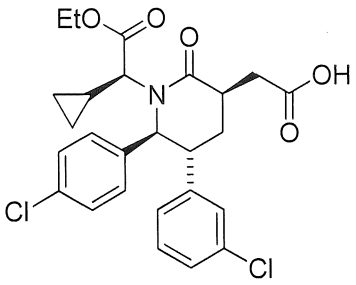


Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-etoxy-1-oxopentan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic và axit 2-((3S,5S,6R)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((R)-1-etoxy-1-oxopentan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Các hợp chất được bộc lộ trong Ví dụ 5 thu được từ piperiđinon triệt quang mà hợp chất này được điều chế trong Ví dụ 1, Bước E.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,40–7,37 (3 H, m), 7,31–7,27 (3 H, m), 7,27–7,24 (2 H, m), 4,92 (1 H, d, *J* = 3,5 Hz), 4,20–4,10 (2 H, m), 3,60 (1 H, dd, *J* = 8,6, 3,5 Hz), 3,20–3,15 (1 H, m), 2,83–2,72 (3 H, m), 2,40–2,30 (2 H, m), 2,03–1,97 (1 H, m), 1,44–1,37 (1 H, m), 1,27 (3 H, t, *J* = 7,2 Hz), 1,26–1,17 (1 H, m), 0,92–0,80 (1 H, m), 0,54–0,78 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz); MS (ESI) 506,0 $[M + H]^+$, 504,0 $[M - H]^-$.

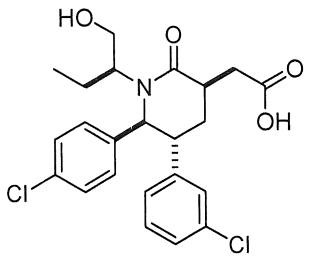
VÍ DỤ 6



Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-etoxy-2-oxoetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,08 (1 H, m), 0,34 (1 H, m), 0,47 (1 H, m), 0,58 (1 H, m), 1,06 (1 H, m), 1,13 (3 H, t, *J* = 7,1 Hz), 1,83 (1 H, m), 2,19 (1 H, m), 2,50–2,63 (2 H, m), 2,74 (1 H, dd, *J* = 16, 6,8 Hz), 3,08 (1 H, m), 3,42 (1 H, d, *J* = 10,8 Hz), 3,97 (2 H, m), 5,20 (1 H, s), 7,08 (1 H, m), 7,15–7,25 (7 H, m); MS (ESI) 504,1 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 7



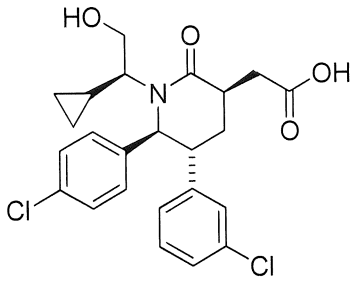
Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Lithi tetrahyđroborat (39,8mg, 1,83mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 300mg (0,61mmol) axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-etoxy-1-oxobutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (theo Ví dụ 3) trong 12ml Et_2O ở 0°C. Sau khi được khuấy trong 20 phút, metanol (37,0µl, 914 µmol) được bổ sung vào

ở 0°C và dung dịch thu được được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội (dung dịch axit xitric 10%), chiết (2 × EtOAc) và rửa (1 × dung dịch nước NaCl bão hòa). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột GeminiTM Prep C18 5□m, do Phenomenex, Torrance, CA cung cấp; chất rửa giải: gradien rửa giải 35% đến 75% axetonitril + 0,1% dung dịch nước TFA + 0,1% TFA) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bọt màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δppm 7,42–7,37 (3 H, m), 7,34–7,27 (4 H, m), 7,18–7,13 (1 H, m), 4,89 (1 H, d, J = 2,7 Hz), 3,99–3,90 (1 H, m), 3,78 (1 H, dd, J = 11,5, 3,3 Hz), 3,32–3,23 (1 H, m), 3,13–3,07 (1 H, m), 2,88–2,65 (3 H, m), 2,35–2,25 (1 H, m), 2,12–2,03 (1 H, m), 1,95–1,84 (1 H, m), 1,58–1,46 (1 H, m), 0,71 (3 H, t, J = 7,4 Hz); MS (ESI) 450,1 $[M + H]^+$, 448,0 $[M - H]^-$.

VÍ DỤ 8

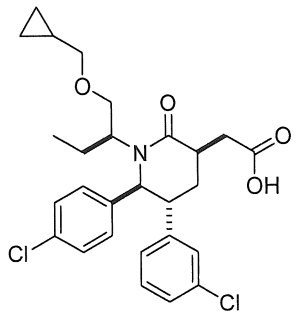


Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-hyđroxyetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-etoxy-2-oxoetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (theo Ví dụ 6) như được bộc lộ trong Ví dụ 7.

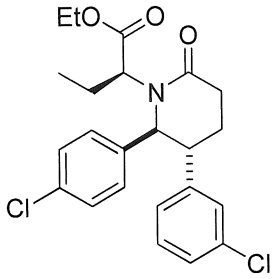
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,23 (m, 1 H), 0,36 (m, 1 H), 0,65–0,69 (m, 2 H), 0,95 (m, 1 H), 1,90 (m, 1 H), 2,40 (m, 1 H), 2,68 (m, 1 H), 2,80 (2 H, d, J = 5,3 Hz), 3,13 (1 H, m), 3,48 (m, 1 H), 3,60–3,85 (m, 2 H), 5,32 (s, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 7,27–7,40 (m, 3 H), 7,40–7,43 (m, 4 H); MS (ESI) 462,1 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 9



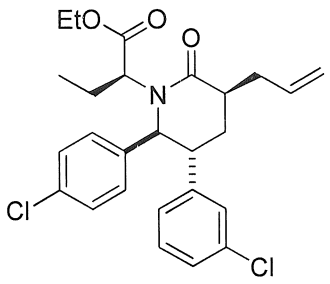
Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(xyclopropylmetoxy)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Bước A. (S)-etyl 2-((2S,3R)-3-(3-clophenyl)-2-(4-clophenyl)-6-oxopiperiđin-1-yl) butanoat



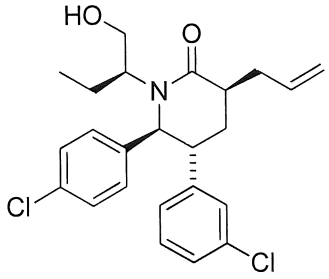
3,75g (94mmol) dịch phân tán chứa 60% natri hyđrua trong dầu khoáng ở 0°C được bổ sung vào dung dịch chứa 15g (46,8mmol) ((5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)piperiđin-2-on (Ví dụ 1, Bước E) trong 140ml DMF. Sau khi được khuấy trong 20 phút, etyl 2-bromobutanoat (17,2ml, 117mmol) được bổ sung ở 0°C và dung dịch thu được được khuấy ở 25°C trong 12 giờ cho đến khi hoàn thành phản ứng này. Sau đó, dung dịch nước NH_4Cl bão hòa được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: građien rửa giải 30% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất đồng phân rửa giải nhanh hơn.

Bước B. (S)-etyl 2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-1-yl) butanoat



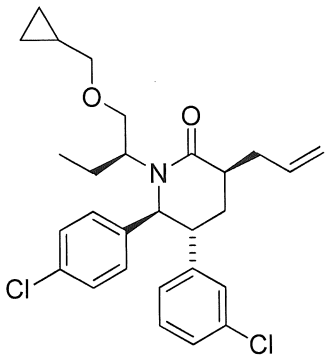
Lithi bis(trimetylsilyl)-amit (dung dịch chứa 1M trong THF, 1,5ml, 1,5mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 0,62g (1,4mmol) (S)-etyl 2-((2S,3R)-3-(3-clophenyl)-2-(4-clophenyl)-6-oxopiperiđin-1-yl)butanoat (theo Ví dụ 9, Bước A) và alyl bromua (0,14ml, 1,7mmol) trong THF (6,0ml, 0,25M) ở -78°C. Hỗn hợp phản ứng để ấm đến nhiệt độ trong phòng, sau đó được tôi (dung dịch nước NH_4Cl bão hòa) và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (građien rửa giải 15% đến 20% EtOAc/Hex) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất đồng phân rửa giải chậm hơn ở dạng dầu không màu.

Bước C. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)piperiđin-2-on



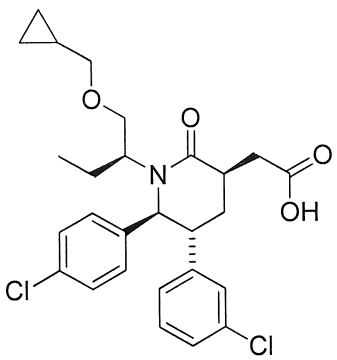
Lithi borohyđrua có độ tinh khiết 90% (17,6mg, 0,809mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 256mg (0,54mmol) (S)-etyl 2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoat (theo Ví dụ 9, Bước B) trong Et_2O (5,5ml) ở 0°C. Sau khi được khuấy ở 0°C trong 10 phút, hỗn hợp phản ứng này được tôi (dung dịch axit xitric 10% lạnh băng), chiết (2 × EtOAc) và rửa (dung dịch nước NaCl bão hòa). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (chất rửa giải: građien rửa giải 30% đến 50% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước D. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(xyclopropylmetoxy) butan-2-yl)piperiđin-2-on



Dung dịch chứa 60% natri hyđrua trong dầu khoáng (27,2mg, 0,680mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)piperiđin-2-on (98mg, 0,227mmol) trong DMF (1,10ml) ở 0°C. Sau khi được khuấy ở 0°C trong 2 phút, (bromometyl)xyclopropan (47,3µl, 0,680mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 2 giờ và sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội (dung dịch nước NH_4Cl bão hòa), chiết (2 × EtOAc) và rửa (dung dịch nước NaCl bão hòa). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (građien 10% đến 20% EtOAc/Hexan) tạo ra (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((R)-1-(xyclopropylmetoxy)butan-2-yl)piperiđin-2-on ở dạng chất đồng phân kém phân cực hơn và hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất đồng phân lập thể phân cực hơn.

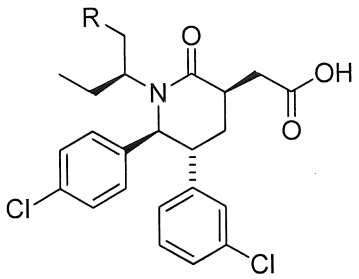
Bước E. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(xyclopropylmetoxy)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

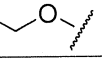
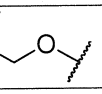


(3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(xyclopropylmetoxy) butan-2-yl)piperiđin-2-on được chuyển hóa thành axit carboxylic theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 1, Bước H. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột GeminiTM Prep C18 5□m, do Phenomenex, Torrance, CA cung cấp; chất rửa giải: građien rửa giải 50% đến 80% axetonitril + 0,1% dung dịch nước TFA + 0,1% TFA,) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

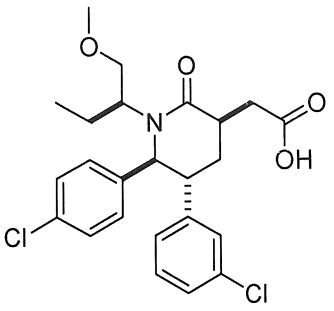
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δppm 7,39 (2 H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,38–7,36 (1 H, m), 7,33–7,28 (3 H, m), 7,23 (2 H, d, *J* = 8,2 Hz), 5,09 (1 H, d, *J* = 2,0 Hz), 4,17–4,07 (1 H, m), 3,47–3,40 (2 H, m), 3,23–3,15 (m, 2 H), 3,12–3,08 (1 H, m), 2,85 (1 H, dd, *J* = 15,8, 8,8 Hz), 2,66–2,55 (2 H, m), 2,22–2,12 (1 H, m), 2,07–1,99 (1 H, m), 1,95–1,85 (1 H, m), 1,62–1,54 (1 H, m), 1,07–1,00 (1 H, m), 0,65 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz), 0,60– 0,52 (2 H, m), 0,24– 0,18 (2 H, m); MS (ESI) 504,1 $[M + H]^+$, 502,1 $[M - H]^-$.

Các hợp chất theo các ví dụ 10 đến 12 dưới đây được điều chế từ (3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 9, Bước C) theo các quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 9, Các bước D và E, lần lượt thay thế (bromometyl)xyclopropan ở bước D bằng metyliođua, 2-metoxyetylbromua, và 1-(bromometyl)xyclopropancarbonitril, với lượng thích hợp.



Ví dụ	R
10	
11	
12	

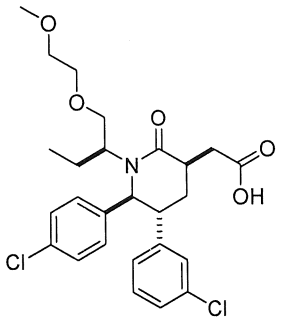
VÍ DỤ 10



Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-metoxybutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,52–7,48 (1 H, m), 7,40 (2 H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,31–7,28 (2 H, m), 7,27–7,24 (1 H, m), 7,24–7,27 (2 H, m), 5,05 (1 H, s), 4,08 (1 H, t, *J* = 9,6 Hz), 3,39 (3 H, s), 3,34 (1 H, dd, *J* = 9,8, 3,1 Hz), 3,20–3,10 (2 H, m), 2,88–2,78 (1 H, m), 2,64–2,55 (2 H, m), 2,25–2,16 (1 H, m), 2,10–2,00 (1 H, m), 1,90– 1,81 (1 H, m), 1,56–1,50 (1 H, m), 0,65 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz); MS (ESI) 464,0 [M + H]$^+$, 462,1 [M – H]$^-$.

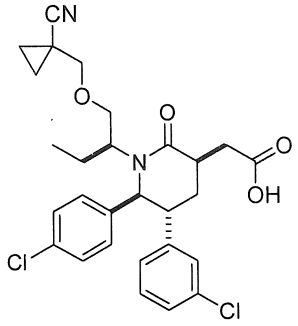
VÍ DỤ 11



Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(2-metoxyetoxy)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,41–7,35 (3 H, m), 7,28–7,26 (2 H, m), 7,25–7,21 (3 H, m), 5,09 (1 H, d, *J* = 2,7 Hz), 4,17–4,10 (1 H, m), 3,74–3,65 (1 H, m), 3,60–3,52 (3 H, m), 3,44 (1 H, dd, *J* = 10,4, 3,3 Hz), 3,35 (3 H, s), 3,25–3,15 (1 H, m), 3,12–3,07 (1 H, m), 2,91–2,80 (1 H, m), 2,71–2,58 (2 H, m), 2,21–2,12 (1 H, m), 2,05–1,89 (2 H, m), 1,61–1,52 (1 H, m), 0,64 (3 H, t, *J* = 7,6 Hz); MS (ESI) 508,1 [M + H]$^+$, 506,0 [M – H]$^-$.

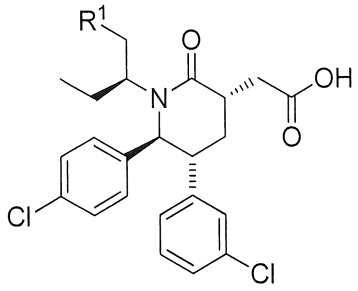
VÍ DỤ 12

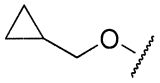
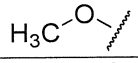
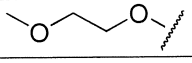


Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-((1-xyanoxyclopropyl)-metoxy)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,43–7,30 (3 H, m), 7,28–7,20 (4 H, m), 7,18–7,10 (1 H, m), 5,04 (1 H, d, *J* = 3,9 Hz), 4,13 (1 H, t, *J* = 9,4 Hz), 3,52–3,43 (2 H, m), 3,42–3,33 (1 H, m), 3,32–3,24 (1 H, m), 3,13–3,05 (1 H, m), 2,92–2,75 (2 H, m), 2,72–2,60 (1 H, m), 2,20–2,10 (1 H, m), 2,10–1,90 (1 H, m), 1,64–1,49 (1 H, m), 1,35–1,25 (2 H, m), 1,00–0,90 (2 H, m), 0,71–0,57 (3 H, m); MS (ESI) 529,2 $[M + H]^+$, 527,0 $[M - H]^-$.

Các hợp chất theo các Ví dụ 13 đến 15 được điều chế từ (3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-hyđroxyetyl)piperiđin-2-on theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 9, Bước D và E.



Ví dụ	R^1
13	
14	
15	

VÍ DỤ 13

Axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(xyclopropylmetoxy)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,25 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,22–7,18 (1 H, m), 7,15–7,11 (1 H, m), 7,08–7,04 (1 H, m), 6,96 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 6,77–6,73 (1 H, m), 4,69 (1 H, d, *J* = 10,2 Hz), 4,03 (1 H, t, *J* = 9,8 Hz), 3,42–3,33 (2 H, m), 3,28–3,22 (1 H, m), 3,10–2,90 (4 H, m), 2,50 (1 H, dd, *J* = 15,3, 3,1 Hz), 2,20–2,10 (1 H, m), 2,01–2,01 (1 H, m), 1,92–1,80 (1 H, m), 1,65–1,53 (1 H, m), 1,16–1,08 (1 H, m), 0,66–0,60 (2 H, m), 0,53 (3 H, t, *J* = 7,6 Hz), 0,28–0,24 (2 H, m); MS (ESI) 504,1 $[M + H]^+$, 502,1 $[M - H]^-$.

VÍ DỤ 14

Axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-metoxybutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

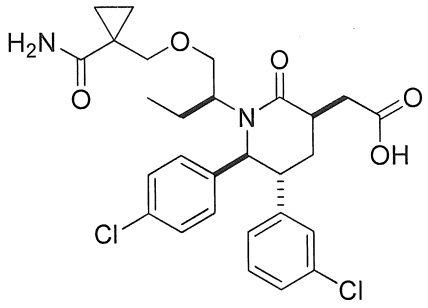
1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,55 (t, *J*=7,53 Hz, 3 H), 1,49 - 1,60 (m, 1 H), 1,77 - 1,91 (m, 1 H), 2,02 - 2,15 (m, 2 H), 2,51 (dd, *J*=15,26, 3,33 Hz, 1 H), 2,89 - 2,99 (m, 1 H), 2,99 - 3,09 (m, 2 H), 3,09 - 3,17 (m, 1 H), 3,29 (dd, *J*=9,68, 4,21 Hz, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 3,90 (t, *J*=9,49 Hz, 1 H), 4,57 (d, *J*=9,98 Hz, 1 H), 6,75 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H), 6,97 (d, *J*=8,41 Hz, 2 H), 7,00 (t, *J*=1,76 Hz, 1 H), 7,14 (t, *J*=7,73 Hz, 1 H), 7,17 - 7,22 (m, 1 H), 7,25 (d, *J*=8,41 Hz, 2 H).

VÍ DỤ 15

Axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(2-metoxyetoxy)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,24 (2 H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,21–7,16 (1 H, m), 7,14–7,09 (1 H, m), 7,05–7,03 (1 H, m), 6,97 (2 H, d, *J* = 8,2 Hz), 6,75–6,71 (1 H, m), 4,66 (1 H, d, *J* = 10,6 Hz), 4,09 (1 H, t, *J* = 9,8 Hz), 3,70–3,55 (4 H, m), 3,47 (3 H, s), 3,44 (1 H, dd, *J* = 9,8, 4,3 Hz), 3,05–2,90 (4 H, m), 2,53 (1 H, dd, *J* = 15,1, 2,5 Hz), 2,28–2,15 (1 H, m), 2,05–1,97 (1 H, m), 1,92–1,82 (1 H, m), 1,65–1,55 (1 H, m), 0,50 (3 H, t, *J* = 7,6 Hz); MS (ESI) 508,1 $[M + H]^+$, 506,0 $[M - H]^-$.

VÍ DỤ 16



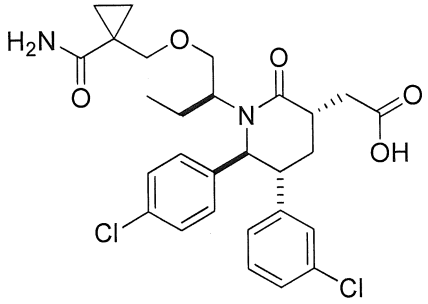
Axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-((1-carbamoylxyclopropyl)metoxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Dung dịch chứa 10mg (0,02mmol) axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-((1-xyanoxyclopropyl)metoxy)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (theo Ví dụ 11) và kali hyđroxit (3,2mg, 0,06mmol) trong *t*-BuOH (189µl) được khuấy ở 85oC trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa (dung dịch axit xitric 10%) và chiết (2 x EtOAc). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột GeminiTM Prep C18 5□m, do Phenomenex, Torrance, CA cung cấp; chất rửa giải: građien rửa giải 35% đến 75% axetonitril + 0,1% dung dịch nước TFA + 0,1% TFA) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δppm 0,67 (m, 5 H), 1,34 (m., 2 H), 1,54 (m., 1 H), 1,87 - 2,18 (m, 4 H), 2,65 (m, 1 H), 2,71 - 2,90 (m, 2 H), 3,08 (m, 1 H), 3,38-3,64 (m, 4 H), 3,94 (m, 1 H), 4,84 (m, 1 H),6,35 (br.s., 1 H), 6,91 (br. s., 1 H) 7,13 (m, 1 H) 7,21-7,38 (m, 7 H). MS (ESI) 547,2 $[M+H]^+$, 545,0 $[M-H]^-$.

Rửa giải tiếp tạo ra hợp chất có công thức theo Ví dụ 17.

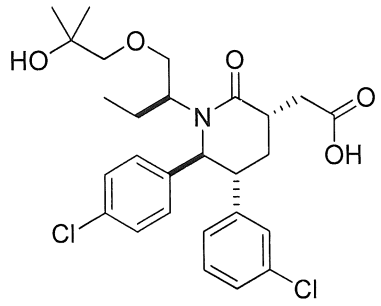
VÍ DỤ 17



Axit 2-((3S,5R,6S)-1-((S)-1-((1-carbamoylxyclopropyl)metoxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

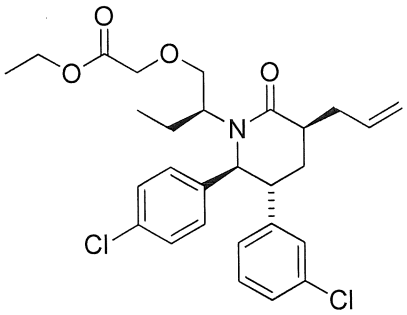
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,26–7,21 (2 H, m), 7,17–7,12 (2 H, m), 7,06 (1 H, br, s), 6,95–6,90 (2 H, m), 6,88–6,80 (1 H, s), 6,79–6,76 (1 H, m), 6,74 (1 H, br, s), 4,63 (1 H, d, *J* = 10,2 Hz), 4,10–4,00 (1 H, m), 3,33–3,10 (3 H, m), 3,02–2,92 (2 H, m), 2,90–2,78 (1 H, m), 2,70–2,60 (1 H, m), 2,44–2,34 (1 H, m), 2,00–1,90 (1 H, m), 1,85–1,75 (1 H, m), 1,65–1,55 (1 H, m), 1,43–1,35 (2 H, m), 0,85–0,73 (2 H, m), 0,63–0,52 (3 H, m); MS (ESI) 547,2 $[M + H]^+$, 545,0 $[M - H]^-$.

VÍ DỤ 18



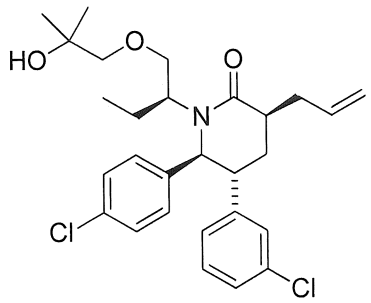
Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Bước A. Etyl 2-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-1-yl)butoxy)axetat



Etyl điazoaxetat (286µl, 2,35mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 203mg (0,47mmol) (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 9, Bước B) và rođi(II)axetat dimmer (10,4mg, 0,047mmol) trong CH_2Cl_2 (1,90ml) ở 25°C. Sau khi được khuấy ở 25°C trong 14 giờ, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm và tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (20% đến 30% EtOAc/hexan, građien rửa giải) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng lỏng không màu:

Bước B. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)butan-2-yl)piperiđin-2-on



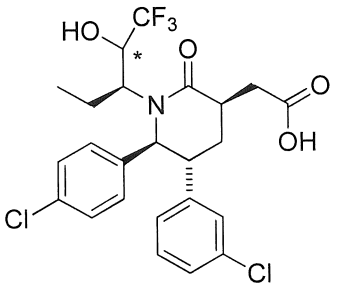
Metylmagie bromua, 1,4M trong toluen /THF, (0,38ml, 0,532mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl 2-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-1-yl)butoxy)axetat (69,0mg, 0,133mmol) trong THF (2,22ml) ở 0°C. Sau khi được khuấy ở 25°C trong 3 giờ, hỗn hợp phản ứng này được tôi (dung dịch nước NH_4Cl bão hòa), và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (građien rửa giải 20% đến 50% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng lỏng không màu.

Bước C. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(2-hyđroxy-2-metyl propoxy)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Natri periođat (86mg, 0,404mmol), tiếp theo là ruteni(III) clorua hyđrat (2,28mg, 10,1µmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy nhanh chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropoxy)butan-2-yl)piperiđin-2-on (51,0mg, 0,101mmol) trong hỗn hợp gồm nước (361µl), axetonitril (241µl), và CCl_4 (241µl). Sau khi được khuấy kỹ trong 18 giờ, hỗn hợp phản ứng này được axit hóa (dung dịch axit xitric 10%) và pha loãng (EtOAc). Hỗn hợp này được lọc qua Celite® (do J.T. Baker, Phillipsberg, NJ cung cấp, do J.T. Baker, Phillipsberg, NJ cung cấp, điatomit) và dịch lọc được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột GeminiTM Prep C18 5□m, do Phenomenex, Torrance, CA cung cấp; chất rửa giải: građien rửa giải 50% đến 76% axetonitril + 0,1% dung dịch nước TFA + 0,1% TFA) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,64 - 0,74 (t, J=7,6Hz, 3 H), 1,21 (d, *J*=3,7 Hz, 6 H), 1,58 (ddd, *J*=14,0, 7,6, 4,4 Hz, 1 H), 1,84 - 1,99 (m, 2 H), 2,21 (m, 1 H), 2,64 - 2,83 (m, 3 H), 3,04 - 3,15 (m, 1 H), 3,19 (d, *J*=9,2 Hz, 1 H), 3,29 (d, *J*=9,2 Hz, 1 H), 3,38 (m, 1 H), 3,41 - 3,55 (m, 1 H), 3,98 (t, *J*=8,6 Hz, 1 H), 4,98 (d, *J*=2,9 Hz, 1 H) 7,12 - 7,20 (m, 1 H), 7,21 - 7,34 (m, 5 H), 7,34 - 7,41 (m, 2 H); MS (ESI) 522,1 $[M+H]^+$. 520,2 $[M-H]^-$.

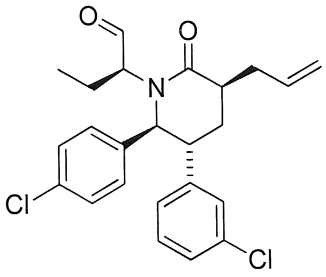
VÍ DỤ 19



** hóa học lập thể tuyệt đối chưa được biết*

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxo-1-((3S)-1,1,1-triflo-2-hyđroxypentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic (chất đồng phân 1)

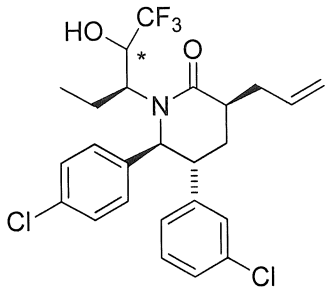
Bước A. (S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-1-yl) butanal



Dung dịch chứa DMSO (222µl, 3,12mmol) trong DCM (4,16ml) được bổ sung vào dung dịch chứa oxalyl điclorua (166µl, 1,87mmol) trong DCM (4,16ml) ở -60°C trong khí quyển N_2. Sau khoảng 20 phút, dung dịch chứa 540mg (1,25mmol) (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 9, Bước B) trong 4,2ml DCM được bổ sung vào, và dung dịch thu được được khuấy trong 15 phút. Sau đó, trietylamin (872µl, 6,24mmol) được bổ sung vào. Sau khi được khuấy ở -60°C trong 5 phút, hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng, và 5ml nước được bổ sung vào. Dung dịch được chiết (2 ×

DCM), rửa (dung dịch nước NaCl bão hòa), làm khô ($MgSO_4$) và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô nêu ở đều mục này chứa 20% nguyên liệu ban đầu (SM).

Bước B. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S)-1,1,1-triflo-2-hyđroxypentan-3-yl)piperiđin-2-on



**hóa học lập thể tuyệt đối chưa được biết*

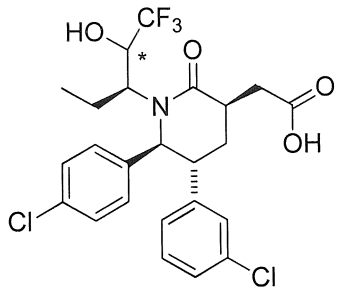
Dung dịch chứa (S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-1-yl)butanal (80mg, 0,186mmol) và trimetyl(triflometyl)silan (82µl, 0,558mmol) trong THF (929µl) được xử lý ở 0°C bằng dung dịch chứa 1M tetrabutylamoni florua trong THF (93µl, 0,093mmol). Sau khi được khuấy trong 1 giờ, thêm ba đương lượng trimetyl(triflometyl)silan (82µl, 0,558mmol) và 1M tetrabutylamoni florua trong THF (93µl, 0,093mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng (EtOAc), rửa (1 × H_2O và 1 × dung dịch nước NaCl bão hòa), làm khô (Na_2SO_4), và cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột GeminiTM Prep C18 5□m, do Phenomenex, Torrance, CA cung cấp; chất rửa giải: građien rửa giải 60% đến 90% axetonitril + 0,1% dung dịch nước TFA + 0,1% TFA) tạo ra hai hợp chất là các chất đồng phân không đối quang ở rượu bậc hai.

Bước C. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxo-1-((3S)-1,1,1-triflo-2-hyđroxypentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ một chất đồng phân không đối quang (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S)-1,1,1-triflo-2-hyđroxypentan-3-yl)piperiđin-2-on theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 18, Bước C.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,53 (t, *J*=7,5 Hz, 3 H), 1,66 (m, 1 H), 1,97 - 2,05 (m, 1 H), 2,18 (m, 1 H), 2,32 - 2,45 (m, 1 H), 2,68 - 2,83 (m, 2 H), 2,94 - 3,05 (m, 1 H), 3,15 - 3,25 (m, 1 H), 4,42 (m, 1 H), 4,69 (d, *J*=3,9 Hz, 1 H), 6,95 - 7,02 (m, 1 H), 7,12 (m, 1 H), 7,22 - 7,37 (m, 5 H), 7,37 - 7,46 (m, 2 H); MS (ESI) 518,0 $[M+H]^+$. 516,0 $[M-H]^-$.

VÍ DỤ 20



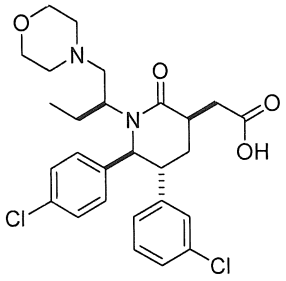
**hóa học lập thể tuyệt đối chưa được biết*

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxo-1-((3S)-1,1,1-triflo-2-hyđroxypentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic (chất đồng phân 2)

Natri periođat (10,7mg, 0,050mmol), tiếp theo ruteni(III) clorua hyđrat (0,284mg, 1,26 μmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy nhanh chứa 6,3mg (0,013mmol) (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S)-1,1,1-triflo-2-hyđroxypentan-3-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 19, Bước B, chất đồng phân không đối quang không được sử dụng cho Ví dụ 19 Bước B)) (6,30mg, 0,013mmol) trong hỗn hợp gồm nước (108μl), axetonitril (71,9μl), và CCl_4 (71,9μl). Sau khi được khuấy kỹ trong 18 giờ, hỗn hợp phản ứng này được axit hóa (dung dịch axit xitric 10%) và pha loãng (EtOAc). Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua Celite® (do J.T. Baker, Phillipsberg, NJ cung cấp, do J.T. Baker, Phillipsberg, NJ cung cấp, điatomit). Dịch lọc được chiết (2 × EtOAc). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột GeminiTM Prep C18 5□m, do Phenomenex, Torrance, CA cung cấp; chất rửa giải: gradien rửa giải 45% đến 70% axetonitril + 0,1% dung dịch nước TFA + 0,1% TFA) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

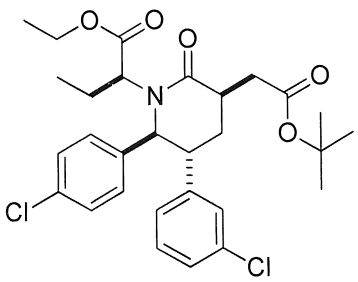
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,44–0,72 (m, 3H); 1,28–1,46 (m, 1 H), 2,15–2,28 (m, 2 H), 2,45–2,55 (m, 1 H), 2,89–3,05 (m, 3 H), 3,10–3,18 (m, 2 H), 4,02–4,16 (m, 1 H), 4,56 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,84–6,93 (m, 1 H), 7,01–7,04 (m, 1 H), 7,08–7,14 (m, 2 H), 7,17–7,20 (m, 2 H), 7,32–7,38 (m, 2 H); MS (ESI) 518,0 [M + H]$^+$. 516,0 [M – H]$^-$.

VÍ DỤ 21



Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-morpholinobutan-2-yl)-2-oxo piperiđin-3-yl)axetic

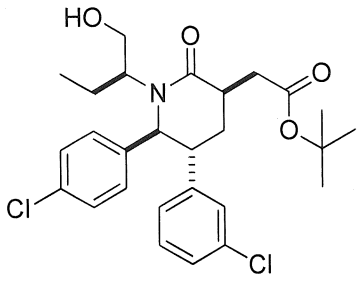
Bước A. (S)-etyl 2-((3R,5R,6S)-3-(2-tert-butoxy-2-oxoetyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoat



Axit sulfuric (0,247ml, 4,63mmol), tiếp theo là isobutylen (4,42ml, 46,3mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa 1,14g (2,3mmol) axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-etoxy-1-oxobutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (theo Ví dụ 3) trong DCM (21,0ml) ở -78°C. Bình phản ứng này được bịt kín và hỗn hợp này được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy mạnh trong 3 ngày. Sau khi làm lạnh đến -78°C, ống nghiệm được mở ra và hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa đến độ pH=8. Dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm, và phần hỗn hợp còn lại được chiết (2 x EtOAc). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế theo phương pháp sắc

ký trên silicagel (rửa giải: 20% đến 35% EtOAc/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bọt.

Bước B. *tert*-butyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat



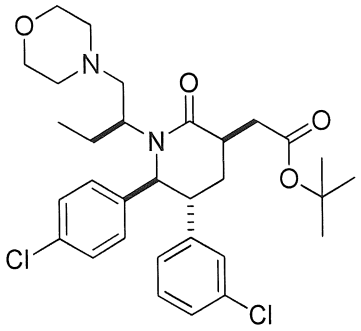
90% lithi borohyđrua (0,154g, 7,07mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-etyl 2-((3R,5R,6S)-3-(2-tert-butoxy-2-oxoetyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoat (1,94g, 3,54mmol, Ví dụ 21, Bước A) trong Et_2O (35,4ml) ở 0°C. Sau khi được khuấy ở 0°C trong 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được tôi (dung dịch axit xitric 10% lạnh băng), chiết (2 × EtOAc) và rửa (dung dịch nước NaCl bão hòa). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (građien rửa giải 50% đến 100% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước C. tert-butyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxo-1-((S)-1-oxobutan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetat

Dung dịch chứa DMSO (0,512ml, 5,98mmol) trong DCM (5,87ml) được bổ sung vào dung dịch chứa oxalyl clorua (0,261ml, 2,99mmol) trong DCM (5,87ml) ở -60°C trong khí quyển N_2. Sau khi được khuấy trong 20 phút, dung dịch chứa *tert*-butyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat (1,01g, 1,99mmol, Ví dụ 21, Bước B) trong DCM (5,87ml) được bổ sung vào, và dung dịch thu được được khuấy trong 15 phút. Trietylamin (1,39ml, 9,97mmol) được bổ sung vào dung dịch này. Sau khi được khuấy ở -60°C trong 5 phút, hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng, và làm nguội (H_2O). Dung dịch được chiết (3 × DCM) và rửa (H_2O và dung dịch nước NaCl bão hòa). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên

Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước D. tert-butyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-morpholinobutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat



Natri triaxetoxyhyđroborat (0,063g, 0,297mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxo-1-((S)-1-oxobutan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetat (0,050g, 0,099mmol, Ví dụ 21, Bước C) và morpholin (0,013ml, 0,149mmol) trong DCE (1,0ml) ở 0°C. Sau khi được khuấy ở 25°C trong 18 giờ, hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng cách bổ sung nước đá bão hòa dung dịch nước $NaHCO_3$ và chiết (2 × DCM) và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa (1 × dung dịch nước NaCl bão hòa) và cô dưới áp suất giảm. Chất này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

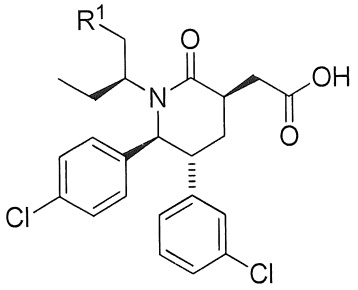
Bước E. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-morpholinobutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

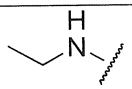
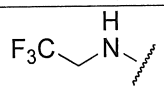
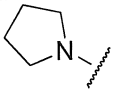
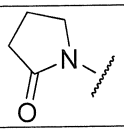
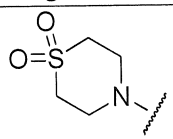
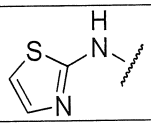
TFA (1,129g, 9,90mmol) được bổ sung vào bình đáy tròn với tert-butyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-morpholinobutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat (0,057g, 0,099mmol; Ví dụ 21, Bước D) trong DCM (1ml) ở 0°C. Bể nước đá được loại bỏ và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột GeminiTM Prep C18 5□m, do Phenomenex, Torrance, CA cung cấp; chất rửa giải: građien rửa giải 10% đến 90% axetonitril + 0,1% dung dịch nước TFA + 0,1% TFA) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,99 (m, 3 H), 1,60 - 2,43 (m., 4 H), 2,60 - 2,86 (m, 5 H), 3,11 - 3,40 (m, 2 H), 3,83 - 4,04 (m, 5 H), 4,43 (m, 2 H), 4,90 (m, 1 H),

7,01 (m, 1 H) 7,12 (m, 1 H) 7,20 - 7,36 (m, 2 H) 7,46 (m., 4 H) ; MS (ESI) 519,1 $[M+H]^+$. 517,2 $[M-H]^-$

Các hợp chất theo Ví dụ 22 đến 27 được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 21, thay thế morpholin ở bước D bằng amin thích hợp.



Ví dụ	R^1
22	
23	
24	
25	
26	
27	

VÍ DỤ 22

Axit 2-((3RS,5RS,6SR)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((SR)-1-(etylamino)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (được điều chế từ chất trung gian triệt quang)

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,91–1,13 (t, *J* = 7,8 Hz, 3 H), 1,28 (t, *J* = 7,14 Hz, 3 H), 1,55–1,65 (m, 1 H), 1,76–1,86 (m, 1 H), 1,95–2,05 (m, 1 H), 2,31–2,59 (m, 2 H), 2,73–2,85 (m, 2 H), 2,90–3,09 (m, 5 H), 4,78–4,82 (m, 1 H), 4,88–5,02 (m, 1

H), 6,90–6,98 (m, 1 H), 7,04–7,12 (m, 1 H), 7,20–7,30 (m, 3 H), 7,36–7,42 (m, 2 H), 7,45–7,56 (m, 1H); MS (ESI) 477,1 $[M + H]^+$, 475,1 $[M - H]^-$.

VÍ DỤ 23

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxo-1-((S)-1-(2,2,2-trifloetylamino) butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,96 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H), 1,62–1,74 (m, 1 H), 1,79–1,98 (m, 2 H), 2,41–2,51 (m, 1 H), 2,61–2,75 (m, 2 H), 3,01–3,21 (m, 4 H), 3,74–3,91 (m, 2 H), 4,57 (m, 1 H), 4,89 (d, *J* = 2,9 Hz, 1 H), 6,96–7,02 (m, 1 H), 7,12 (m, 1 H), 7,24–7,31 (m, 2 H), 7,36–7,49 (m, 4 H); MS (ESI) 531,1 $[M + H]^+$, 529,0 $[M - H]^-$.

VÍ DỤ 24

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxo-1-((S)-1-(pyroliđin-1-yl)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,93 (m., 3 H), 1,67–1,75 (m, 2 H), 2,03–2,39 (m., 7 H), 2,74–2,91 (m, 6 H), 3,09–3,17 (m, 2 H), 3,86 (m, 1 H), 4,05 (m, 1 H), 4,86 (m, 1 H), 6,82–7,04 (m, 1 H) 7,09 (m, 1 H) 7,25 (m, 2 H) 7,44 (m, 4 H); MS (ESI) 503,2 $[M + H]^+$, 501,1 $[M - H]^-$.

VÍ DỤ 25

Axit 2-((3RS,5RS,6SR)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxo-1-((SR)-1-(2-oxopyroliđin-1-yl)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic (điều chế được từ chất trung gian triệt quang.)

Etyl 4-aminobutanoat hyđroclorua được sử dụng ở amin. Sau khi amin hóa khử, chất trung gian được tạo thành vòng bằng cách làm nóng đến 120°C trong axit axetic và toluen để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,93 (m., 3 H), 1,67 (m, 1 H), 1,82 (m, 1 H), 2,07–2,20 (m., 5 H), 2,44–2,46 (m, 3 H), 2,71–3,06 (m, 3 H), 3,20–3,30 (m, 2 H), 3,40–3,55 (m, 3 H), 3,69 (m, 1 H), 4,70 (m, 1 H), 6,99–7,04 (m, 1 H) 7,12–7,16 (m, 3 H) 7,24–7,27 (m, 2 H) 7,35 (m, 2 H); MS (ESI) 517,2 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 26

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(1,1-đioxiđothiomorpholino)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

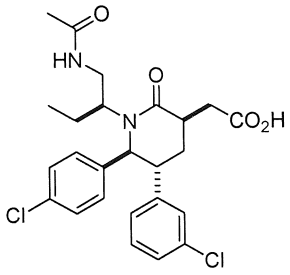
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,85 (m., 3 H) 1,71 (m, 2 H) 1,83–1,98 (m, 1 H) 2,37 (m, 1 H) 2,58 (m, 1 H) 2,63–2,83 (m, 2 H) 3,04–3,15 (m, 3 H), 3,25–3,35 (m., 6 H) 3,43–3,64 (m, 2 H) 4,88 (m, 1 H) 7,09 (m., 1 H) 7,19 (m, 1 H) 7,29 (m, 2 H) 7,34–7,50 (m, 4 H); MS (ESI) 567,1 $[M + H]^+$, 565,2 $[M - H]^-$.

VÍ DỤ 27

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxo-1-((S)-1-(thiazol-2-ylamino)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (500 MHz, axetonitril-d_3) δ ppm 0,58 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,52–1,64 (m, 1 H), 1,73–1,89 (m, 1 H), 1,98–2,05 (m, 1 H), 2,05–2,16 (m, 1 H), 2,67–2,81 (m, 1 H), 2,81–2,92 (m, 2 H), 3,11–3,32 (m, 2 H), 3,50 (m, 1 H), 3,68 (m, 1 H), 4,81 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,72–6,79 (m, 1 H), 7,04–7,12 (m, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,17–7,23 (m, 2 H), 7,25 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 7,29–7,41 (m, 4 H); MS (ESI) 530,0 $[M - H]^-$.

VÍ DỤ 28



Axit 2-((3RS,5RS,6SR)-1-((SR)-1-axetamiđobutan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (triệt quang)

Bước A. (3SR,5RS,6SR)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((SR)-1-(4-metoxybenzylamino)butan-2-yl) piperiđin-2-on

Natri triaxetoxyborohyđrat (117mg, 0,551mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 79mg (0,184mmol) (SR)-2-((3SR,5RS,6SR)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-1-yl)butanal (chất triệt quang theo Ví dụ 19, Bước A) và 4-metoxybenzylamin (35,7µl, 0,275mmol) trong 1,8ml đicloetan ở 0°C thành nhiều phần.

Sau khi được khuấy ở 25°C trong 18 giờ, hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng cách bổ sung dung dịch nước $NaHCO_3$ đã làm lạnh bằng nước đá bão hòa và chiết (2 × DCM) và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silic đioxit (0% đến 3% MeOH/DCM với dung dịch nước NH_4OH 1%) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng màng màu vàng.

Bước B. (3SR,5RS,6SR)-3-alyl-1-((SR)-1-aminobutan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl) piperiđin-2-on

Xeri amoni nitrat (350mg, 0,638mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3SR,5RS,6SR)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((SR)-1-(4-metoxybenzylamino)butan-2-yl)piperiđin-2-on (88mg, 0,160mmol) trong axetonitril (1899µl) và nước (380µl) ở 25°C. Phản ứng được theo dõi theo phương pháp LCMS và sắc ký lỏng cao áp và khi hoàn thành thì hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch nước NaOH 0,5M và EtOAc và nhũ tương tạo ra được lọc qua đệm Celite® (do J.T. Baker, Phillipsberg, NJ cung cấp, do J.T. Baker, Phillipsberg, NJ cung cấp, điatomit). Dịch lọc này được chiết bằng etyl axetat và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô mà nó được sử dụng trong các bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Bước C. N-((SR)-2-((3SR,5RS,6SR)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl) axetamit

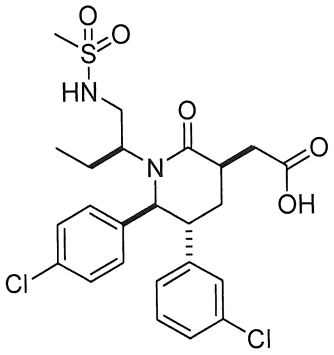
Axetic anhyđrit (116µl, 1,229mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 53mg (0,123mmol) (3SR,5RS,6SR)-3-alyl-1-((RS)-1-aminobutan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)piperiđin-2-on (Bước B) trong DMF (307µl) ở 25°C. Sau khi được khuấy ở 25°C trong 14 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi (H_2O) và chiết (2 x EtOAc). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (50% đến 80% AcCN/H_2O trong 25 phút, 2 lần nạp, t_R =15,683 phút) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu vàng.

Bước D. Axit 2-((3RS,5RS,6SR)-1-((SR)-1-axetamiđobutan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-3-yl) axetic

Bước oxy hóa N-((SR)-2-((3SR,5RS,6SR)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl) axetamit thành hợp chất nêu ở đề mục được thực hiện như được bộc lộ trong Ví dụ 1, Bước H để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,80 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H,) 1,62–1,75 (m, 1 H), 1,84–1,97 (m, 2 H), 2,07 (s, 3 H), 2,36–2,49 (m, 1 H), 2,64–2,80 (m, 2 H), 3,02–3,16 (m, 2 H), 3,16–3,31 (m, 1 H), 3,32–3,40 (m, 1 H), 3,74–3,90 (m, 1H), 4,76–4,82 (m, 1 H), 7,04–7,08 (m, 1 H), 7,16–7,19 (m, 1 H), 7,22–7,30 (m, 2 H), 7,32–7,38 (m, 4 H); MS (ESI) 491,0 $[M + H]^+$, 489,1 $[M - H]^-$.

VÍ DỤ 29



Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(metylsulfonamiđo) butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Bước A. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)metansulfonamit

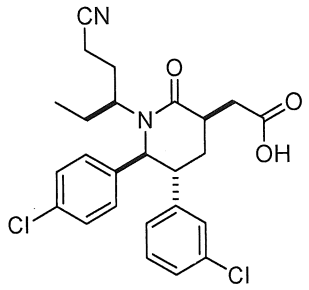
Metansulfonyl clorua (13,7µl, 0,175mmol) và pyriđin (38,7µl, 0,478mmol) lần lượt được bổ sung vào dung dịch chứa 69mg (0,16mmol) (3S,5R,6S)-3-alyl-1-((S)-1-aminobutan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 28, Bước B từ tiền chất không triệt quang được bộc lộ trong Ví dụ 19, Bước A) trong 1,6ml DCM ở 0°C. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ, hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng dung dịch nước axit xitric 10% và chiết (2 x DCM). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (40% đến 90% MeCN/H_2O trong 45 phút, 2 lần nạp, t_R =25,94 phút) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu vàng.

Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(metylsulfonamiđo) butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách đã được bộc lộ trong Ví dụ 28, Bước D, bằng cách sử dụng N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)metansulfonamit (Bước A).

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,67 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H), 1,51–1,61 (m, 1 H), 1,88–1,92 (m, 1 H), 2,13–2,26 (m, 2 H), 2,79–2,89 (m, 2 H), 2,89–2,95 (m, 1 H), 2,98 (s, 3 H), 3,02–3,10 (m, 1 H), 3,17–3,21(m, 1 H), 3,42–3,52 (m, 1 H), 4,85 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 5,27 (br. s., 1 H), 7,02–7,10 (m, 1 H), 7,10–7,15 (m, 1 H), 7,18–7,30 (m, 4 H), 7,34 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H); MS (ESI) 527,0 $[M + H]^+$, 525,1 $[M - H]^-$.

VÍ DỤ 30



Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyanopentan-3-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Bước A. tert-butyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyanopent-1-en-3-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat

60% natri hyđrua ở dạng huyền phù trong dầu khoáng (11,89mg, 0,297mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa đietyl xyanometylphosphonat (62,4µl, 0,396mmol) và DMPU (239µl, 1,98mmol) trong THF (661µl) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút, và sau đó được xử lý bằng dung dịch chứa 100mg (0,2mmol) tert-butyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clo phenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxo-1-((R)-1-oxobutan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetat (theo Ví dụ 21, Bước C) trong THF (661µl). Sau khi được khuấy trong 12 giờ, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng nước, chiết (2 x EtOAc) và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (10% đến 20% EtOAc/Hex, građien rửa

giải) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân E và Z.

MS (ESI) 527,2 $[M + H]^+$.

Bước B. tert-butyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyanopentan-3-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat

10% paladi trên than hoạt tính (11,30mg, 10,62 µmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 56mg (0,106mmol) tert-butyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyanopent-1-en-3-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat (theo Ví dụ 30, Bước A) trong 3,5ml EtOH). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được đưa đến bước hyđro hóa thông thường bằng hyđro. Sau khi được khuấy trong khí quyển hyđro nguyên tử ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, chất xúc tác được lọc bằng cách sử dụng nút silicagel ngắn. Nút này được rửa vài lần bằng EtOAc. Các dịch lọc kết hợp này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô nêu ở đều mục này ở dạng màng không màu mà nó được sử dụng trong phản ứng tiếp theo không cần tinh chế thêm. MS (ESI) 529,2 [M+H]+.

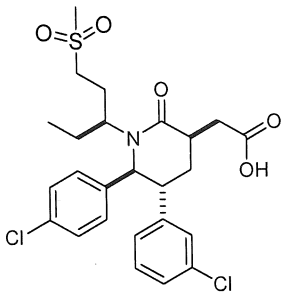
Bước C. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyanopentan-3-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Axit trifloaxetic (415µl, 5,38mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 57mg (0,11mmol) tert-butyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyanopentan-3-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat (theo Ví dụ 30, Bước B) trong DCM (359µl) ở 0°C. Sau khi được khuấy ở 25 C trong 2 giờ, các dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và TFA còn lại được loại bỏ bằng cách làm đồng sôi với toluen dưới áp suất giảm ba lần. tách sản phẩm thô theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (45% đến 70% AcCN/H_2O trong 30 phút, 3 lần thực hiện, t_R = 18,52 phút) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,37 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,27–7,25 (2 H, m), 7,21 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,15–7,12 (1 H, m), 7,04–6,98 (1 H, m), 4,74 (1 H, d, *J* = 5,3 Hz), 3,42–3,32 (1 H, m), 3,13–3,08 (1 H, m), 3,08–3,00 (1 H, m), 2,99–2,92 (1 H, m), 2,85–2,77 (1 H, m), 2,43–2,33 (2 H, m), 2,23–2,15 (2 H, m), 2,13–2,03 (1 H, m), 1,94–1,77 (2 H, m), 1,64–1,54 (1 H, m), 0,64 (3 H, t, *J*=7,4 Hz); MS (ESI) 473,0 $[M + H]^+$, 471,1 $[M - H]^-$.

Các hợp chất theo các Ví dụ 31 và 32 được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 30, bằng cách sử dụng các phosphonat đã được thế một cách thích hợp ở bước A:

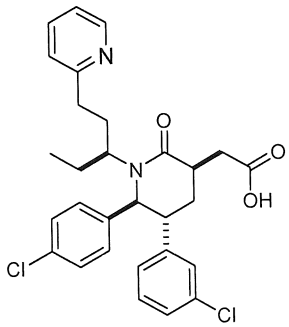
VÍ DỤ 31



Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(metylsulfonyl)pentan-3-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,71 (t, *J*=8,0 Hz, 3 H), 1,58 - 1,69 (m, 1 H), 1,82 (m, 1 H), 1,98 - 2,17 (m, 3 H), 2,20 - 2,34 (m, 1 H), 2,83 - 3,13 (m, 10 H), 4,80 - 4,84 (m, 1 H), 7,00 - 7,07 (m, 1 H), 7,13 - 7,18 (m, 1 H), 7,23 - 7,32 (m, 4 H), 7,34 - 7,41 (m, 2 H); MS (ESI) 526,2 $[M+H]^+$.

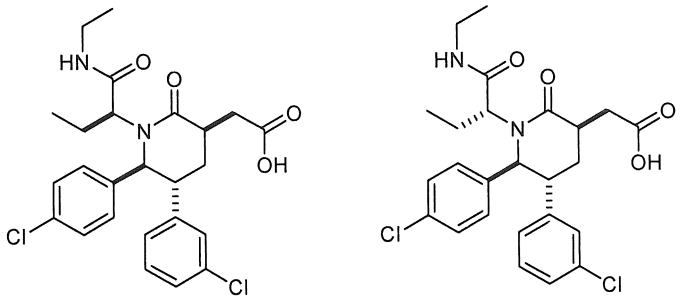
VÍ DỤ 32



Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxo-1-((S)-1-(pyriđin-2-yl)pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,89 (t, *J*=7,5 Hz, 3 H), 1,60 - 1,79 (m, 4 H), 1,90 - 1,98 (m, 1 H), 2,53 (m, 1 H), 2,61 - 2,69 (m, 1 H), 2,72 - 2,79 (m, 1 H), 2,90 - 3,03 (m, 2 H), 3,07 - 3,12 (m, 1 H), 3,19 - 3,28 (m, 1 H), 4,15 (m, 1 H), 4,80 - 4,81 (m, 1 H), 7,01 - 7,07 (m, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,22 - 7,35 (m, 4 H), 7,40 - 7,47 (m, 1 H), 7,59 (d, *J*=7,82 Hz, 1 H), 7,75 (t, *J*=6,75 Hz, 1 H), 8,28 (t, *J*=7,92 Hz, 1 H), 8,85 - 8,89 (m, 1 H); MS (ESI) 525,1 $[M+H]^+$

VÍ DỤ 33



Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(etylamino)-1-oxobutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic và axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((R)-1-(etylamino)-1-oxobutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Bước A. Axit (R)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoic

Axit trifloaxetic (2453µl, 31,8mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 320mg (0,64mmol) tert-butyl (2S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoat (theo Ví dụ 1, Bước G) trong DCM (3184µl) ở 0°C. Sau khi được khuấy ở 25 C trong 3 giờ, các dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và TFA còn lại được loại bỏ bằng cách làm đồng sôi với toluen dưới áp suất giảm 3 lần để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bọt màu vàng nhạt mà được sử dụng trong phản ứng tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Bước B. (S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-1-yl)-N-etylbutanamit

Dung dịch chứa 107mg (0,24mmol) axit (S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoic (theo Ví dụ 33, Bước A) và etylamin (31,4µl, 0,479mmol) trong DCM (539µl) và DMF (59,9µl) được xử lý ở 0°C lần lượt bằng N1-((etyl imino)metylen)-N3,N3-đimetylpropan-1,3-điamin hyđroclorua (138mg, 0,719mmol), 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyriđin-3-ol (98mg, 0,719mmol), và natri bicacbonat (60,4mg, 0,719mmol). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng (dung dịch nước HCl 1N), chiết (2 × EtOAc), các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa và dung dịch $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (građien rửa giải 30% đến 40%

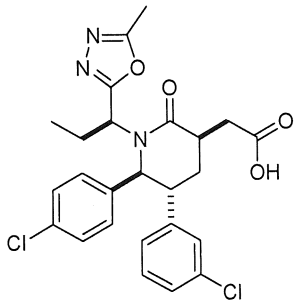
EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang (dr = 5:1) ở dạng rắn màu trắng: MS (ESI) 473,2 $[M+H]^+$.

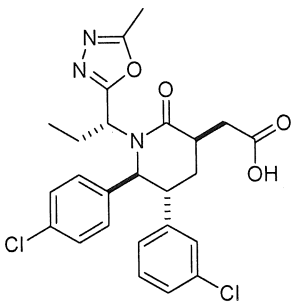
Bước C. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(etylamino)-1-oxobutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic và axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((R)-1-(etylamino)-1-oxobutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-1-yl)-N-etylbutanamit (theo Ví dụ 33, Bước B) được chuyển hóa thành axit như được bộc lộ trong Ví dụ 1, Bước H để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang (dr = 5:1).

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,81 (t, *J* = 7,8 Hz, 3 H), 1,10 (t, *J*=7,2 Hz, 3 H), 1,65–1,75 (m, 1 H), 1,87 (m, 1 H), 2,24–2,41 (m, 2 H), 2,57–2,66 (m, 1 H), 2,70 (dd, *J*=16,8, 5,09 Hz, 1 H), 2,98 (dd, *J* = 16,9, 5,58 Hz, 1 H), 3,04–3,26 (m, 3 H), 3,97 (dd, *J*=10,37, 4,89 Hz, 1 H), 5,05–5,10 (m, 1 H), 7,06–7,19 (m, 2 H), 7,19–7,24 (m, 1 H) 7,24–7,38 (m, 5 H); MS (ESI) 491,0 $[M + H]^+$. 489,1 $[M - H]^-$.

VÍ DỤ 34





Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)propyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic và axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((R)-1-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)propyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Bước A. (S)-N'-axetyl-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-1-yl)butanhyđrazit

Dung dịch chứa 95mg (0,213mmol) axit (S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoic (theo Ví dụ 33, Bước A) và axetic hyđrazit (23,65mg, 0,319mmol) trong DCM (479µl) và DMF (53,2µl) được xử

lý ở 0°C lần lượt bằng N1-((etylimino)metylen)-N3,N3-đimetylpropan-1,3-điamin hyđroclorua (122mg, 0,638mmol), 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyriđin-3-ol (87mg, 0,638mmol), và natri bicacbonat (53,6mg, 0,638mmol) ở 0°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch nước HCl 1N và chiết (2 × EtOAc). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa và dung dịch $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (građien rửa giải 60% đến 80% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng màng không màu. MS (ESI) 502,1 $[M+H]^+$.

Bước B. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)propyl)piperiđin-2-on

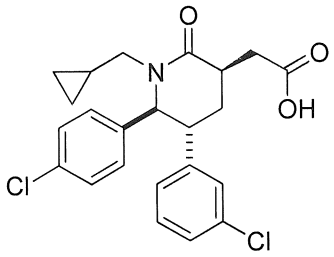
Dung dịch chứa 58mg (0,115mmol) (S)-N'-axetyl-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-1-yl)butanhyđrazit (theo Ví dụ 34, Bước A) và chất phản ứng Burgess (110mg, 0,462mmol) trong đicloetan (1154µl) được làm tăng nhiệt độ trong lò vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa và dung dịch $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (55% đến 90% MeCN/H_2O trong 35 phút, 29mg mỗi lần nạp) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng màng không màu. MS (ESI) 484,1 $[M + H]^+$.

Bước C. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)propyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

(3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)propyl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 34, Bước B) được chuyển hóa thành axit như được bộc lộ trong Ví dụ 1, Bước H để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang (dr = 10:1).

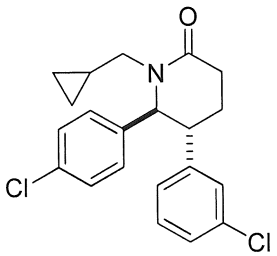
^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δppm 0,81 (t, *J* = 7,8 Hz, 3 H), 1,93–2,04 (m, 2 H), 2,25 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,33–2,44 (m, 1 H), 2,83–2,94 (m, 3 H), 3,12 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 5,08–5,18 (m, 1 H), 5,60 (br. s., 1 H), 7,07 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,18–7,23 (m, 1 H), 7,26 (m, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,30–7,35 (m, 3 H); MS (ESI) 502,1 $[M + H]^+$, 500,0 $[M - H]^-$.

VÍ DỤ 35



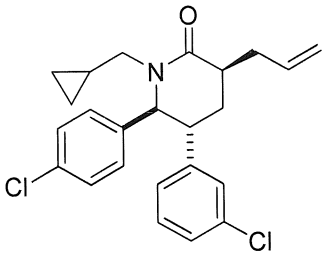
Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Bước A. (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)piperiđin-2-on



Natri hyđrua (huyền phù ở nồng độ 60% trong dầu khoáng, 244mg, 6,1mmol) ở 0°C được bổ sung vào dung dịch chứa 1,5g (4,7mmol) (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 1, Bước E) trong 9,4ml DMF. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 20 phút và sau đó được xử lý bằng xyclopropylmetyl bromua (759 µl, 5621 µmol). Sau khi được khuấy ở 25°C trong 5 giờ, hỗn hợp phản ứng này được tôi (dung dịch nước NH_4Cl bão hòa), chiết (2 x EtOAc). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa và dung dịch $NaHCO_3$-, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (građien rửa giải 30% đến 50% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bọt không màu.

Bước B. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)piperiđin-2-on



Lithi bis(trimetylsilyl) amit (dung dịch chứa 1M trong THF, 4352µl, 4352µmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)piperiđin-2-on (1481mg, 3957µmol; Ví dụ 35, Bước A) và alyl bromua (360µl, 4155µmol) trong THF (16ml, 0,25M) ở -78°C. Sau khi được khuấy ở -78°C trong 3 giờ, hỗn hợp phản ứng này được tôi (dung dịch nước NH_4Cl bão hòa), chiết (2 x EtOAc). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh (SiO_2, građien rửa giải 20% đến 30% EtOAc/Hex) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể.

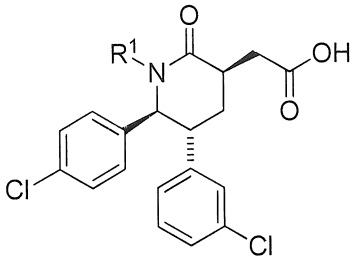
Từng chất đồng phân lập thể được phân tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) trênn cột Chiralcel OD (rửa giải: 25% iPA/hexan).

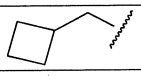
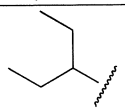
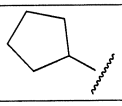
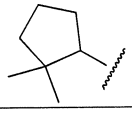
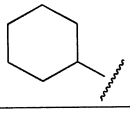
Bước C. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

(3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 35, Bước B) được chuyển hóa thành axit như được bộc lộ trong Ví dụ 1, Bước H để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,48–7,46 (1 H, m), 7,40 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,31–7,35 (2 H, m), 7,22–7,26 (1 H, m), 7,13 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 5,17 (1 H, s), 4,24 (1 H, dd, *J* = 14,1, 6,7 Hz), 3,23–3,19 (1 H, m), 2,96–2,78 (1 H, m), 2,64–2,50 (2 H, m), 2,36 (1 H, dd, *J* = 14,1, 7,8 Hz), 2,17–2,08 (1 H, m), 1,93–1,83 (1 H, m), 1,29–1,17 (1 H, m), 0,77–0,69 (1 H, m), 0,67–0,58 (1 H, m), 0,37–0,25 (2 H, m); MS (ESI) 432,1 $[M + H]^+$, 429,9 $[M - H]^-$.

Các hợp chất theo các Ví dụ 36 đến 40 được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 35, thay thế (bromometyl)xyclopropan ở bước A bằng alkylbromua hoặc alkyliođua với lượng thích hợp.



Ví dụ	R^1
36	
37	
38	
39	
40	

VÍ DỤ 36

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclobutylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,62 - 1,74 (m, 1 H), 1,75 - 1,84 (m, 2 H), 1,84 - 2,01 (m, 2 H), 2,03 - 2,17 (m, 2 H), 2,18 - 2,29 (m, 1 H), 2,53 (dd, *J* = 13,69 và 7,24 Hz, 1 H), 2,57 - 2,63 (m, 1 H), 2,63 - 2,70 (m, 1 H), 2,69 - 2,76 (m, 1 H), 2,76 - 2,85 (m, 1 H), 3,04 - 3,17 (m, 1 H), 4,25 (dd, *J* = 13,69 và 7,63 Hz, 1 H), 4,76 - 4,89 (m, 1 H), 7,07 - 7,17 (m, 1 H), 7,22 (d, *J* = 8,61 Hz, 2 H), 7,27 - 7,31 (m, 3 H), 7,39 (d, *J* = 8,61 Hz, 2 H). MS (ESI) 446,2 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 37

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2-etylbutyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,37 (2 H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,27 (2 H, m), 7,18 (1 H, s), 7,15 (2 H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,03 (1 H, m), 4,67 (1 H, d, *J* = 7,5 Hz), 3,29 (1 H, m), 3,09–2,97 (3 H, m), 2,72 (1 H, dd, *J* = 15,4, 3,7 Hz), 2,20–2,00 (2 H, m), 1,83 (1

H, m), 1,68 (1 H, m), 1,55–1,40 (2 H, m), 0,89 (3 H, t, *J*= 8,0 Hz), 0,55 (3 H, t, *J*= 8 Hz); MS (ESI) 448,1 $[M - H]^-$.

VÍ DỤ 38

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopentylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,42 (2 H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,31 (2 H, m), 7,24 (1 H, s), 7,20 (2 H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,11 (1 H, m), 4,93 (1 H, s), 3,87 (1 H, m), 3,16 (1 H, m), 2,81 (1 H, dd, *J* =16,4, 7,8 Hz), 2,68 (1 H, dd, *J* =16,4, 3,9 Hz), 2,57 (1 H, m), 2,12 (1 H, m), 2,00 (1 H, m), 1,90–1,65 (6 H, m), 1,55–1,40 (2 H, m); MS (ESI) 446,0 $[M - H]^-$.

VÍ DỤ 39

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2,2-đimetylxyclopentyl)metyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

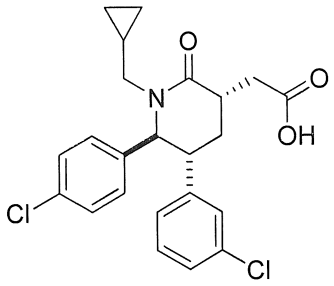
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,41 (2 H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,39 (1 H, m), 7,35–7,27 (3 H, m), 7,13 (2 H, d, *J* = 8,2 Hz), 4,93 (1 H, s), 4,45 (1 H, m), 3,20 (2 H, m), 3,00 (1 H, dd, *J* = 16,8, 8,0 Hz), 2,51 (1 H, dd, *J* = 16,8, 3,3 Hz), 2,10 (1H, m), 1,90 (1 H, m), 1,65–1,35 (5 H, m), 0,88 (3 H, s), 0,53 (3 H, s); MS (ESI) 474,1 $[M - H]^-$.

VÍ DỤ 40

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclohexylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,41 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,35–7,27 (3 H, m), 7,18 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,14 (1 H, m), 4,95 (1 H, s), 3,08 (1 H, m), 2,90 (1 H, dd, *J* = 15,8, 9,2 Hz), 2,65 (1 H, m), 2,51 (1 H, dd, *J* = 15,8, 2,7 Hz), 2,10 (1 H, m), 1,90–1,55 (4 H, m), 1,35–1,20 (8 H, m); MS (ESI) 460,4 $[M - H]^-$.

VÍ DỤ 41



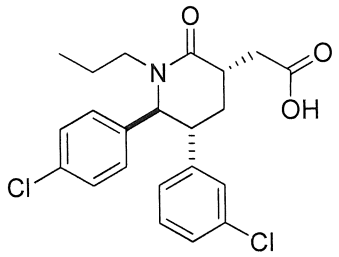
Axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

(3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 35, Bước B) được chuyển hóa thành axit như được bộc lộ trong Ví dụ 1, Bước H để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

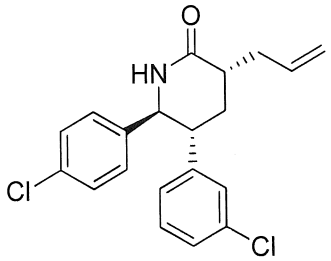
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,24 (2 H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,23–7,19 (1 H, m), 7,17–7,12 (1 H, t, *J* = 7,4 Hz), 7,01 (1 H, s), 6,86 (2 H, d, *J*=8,2 Hz), 6,74 (1 H, d, *J* = 7,4 Hz), 4,63 (1 H, d, *J* = 10,2 Hz), 3,92 (1 H, dd, *J*=14,1, 6,3 Hz), 3,12–2,92 (3 H, m), 2,60 (1 H, dd, *J*=15,5, 3,3 Hz), 2,34 (1 H, dd, *J* = 14,1, 7,4 Hz), 2,29–2,08 (2 H, m), 0,95–0,85 (1 H, m), 0,55 – 0,47 (1 H, m), 0,46 – 0,39 (1 H, m), 0,15–(–)0,02 (2 H, m); MS (ESI) 432,0 $[M + H]^+$, 429,9 $[M – H]^–$.

VÍ DỤ 42

Axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxo-1-propylpiperiđin-3-yl)axetic

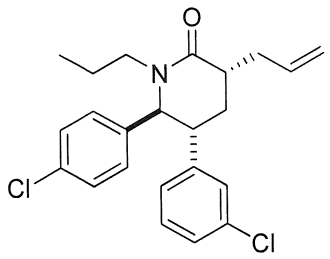


Bước A. (3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)piperiđin-2-on.



100ml bình đáy tròn đã được làm khô trên ngọn lửa có lắp thanh khuấy từ được nạp (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)piperiđin-2-on (1,32g, 4,12mmol) (theo Ví dụ 1, Bước E) và THF khan (41,2ml). Dung dịch này được làm lạnh đến 0°C trong khí quyển argon và BuLi (3,30ml, 8,24mmol) được bổ sung vào. Sau 10 phút, alyl bromua (0,357ml, 4,12mmol) được bổ sung vào. Sau 45 phút nữa, hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng cách bổ sung dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và các lớp phân tách. Lớp nước được chiết bằng EtOAc hai lần và các chất hữu cơ được gom, rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không để tạo ra dầu không màu. Bước tinh chế bằng cách sử dụng Combiflash Companion (sắc ký cột cực nhanh, do Teledyne Isco, Lincoln, NE cung cấp) với cột chứa 120g SiO_2 và rửa giải bằng 10% đến 100% EtOAc/Hexan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,07 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 4,49 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,13 (m, 2H), 5,82 (br s, 1H), 5,84 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,01 (m, 1H), 7,12 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 2H).



Bước B. (3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-propylpiperiđin-2-on.

Natri hyđrua (huyền phù ở nồng độ 60% trong dầu khoáng, 20mg, 0,51mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 42, Bước A) (70mg, 0,19mmol) trong 430µl DMF ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 15 phút và sau đó được xử lý bằng 1-bromopropan (53µl, 0,58mmol). Sau khi được khuấy ở 25°C trong 4 giờ, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết (2 x EtOAc). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa và dung dịch $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp dùng đĩa điều chế silicagel (25% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn không màu.

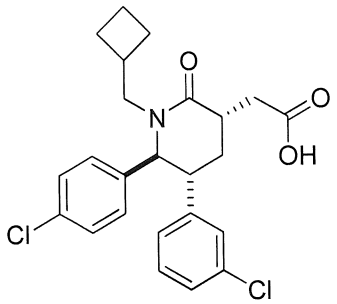
Bước C. Axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxo-1-propylpiperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục thu được từ (3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-propylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 42, Bước B) theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 1, Bước H. Bước tinh chế bằng đĩa điều chế silicagel (5% MeOH/DCM) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

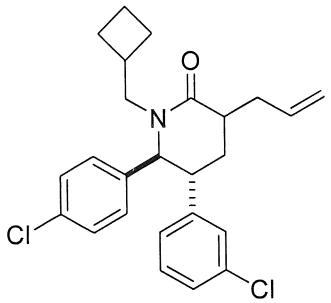
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,78 (t, J = 7,34 Hz, 3 H) 1,33 - 1,45 (m, 1 H) 1,45 - 1,57 (m, 1 H) 2,05 - 2,21 (m, 2 H) 2,48 (ddd, J = 13,89, 9,39 và 5,09 Hz, 1 H) 2,60 (dd, J = 15,94 và 4,79 Hz, 1 H) 2,96 (dd, J = 16,04 và 7,43 Hz, 1 H) 2,97 - 3,02 (m, 1 H) 3,02 - 3,12 (m, 1 H) 3,75 (ddd, J = 13,69, 9,68 và 6,36 Hz, 1 H) 4,41 (d, J = 10,17 Hz, 1 H) 6,66 - 6,76 (m, 1 H) 6,87 (d, J = 8,41 Hz, 2 H) 6,97 (t, J = 1,66 Hz, 1 H) 7,12 (t, J = 7,83 Hz, 1 H) 7,16 - 7,20 (m, 1 H) 7,23 (d, J = 8,41 Hz, 2 H). MS (ESI) 420,2 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 43

2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclobutylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic axit



Bước A. (5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclobutylmetyl)piperiđin-2-on.



Natri hyđrua (huyền phù ở nồng độ 60% trong dầu khoáng, 20mg, 0,51mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl) piperiđin-2-on (theo Ví dụ 42, Bước A) (70mg, 0,19mmol) trong 430µl DMF ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 15 phút và sau khi xử lý bằng (bromometyl)xyclobutan (66µl, 0,58mmol) hỗn hợp phản ứng được làm tăng nhiệt độ đến 70°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, làm nguội bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết (2 x EtOAc). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa và dung dịch $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp dùng đĩa điều chế silicagel (25% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn không màu.

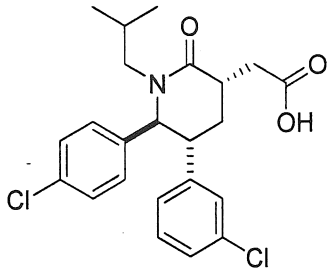
Bước B. Axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclobutylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclobutylmetyl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 43, Bước A) như được bộc lộ trong Ví dụ 1 Bước H và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha trên cột Eclipse (gradien rửa giải 45% đến 60% axetonitril/nước) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

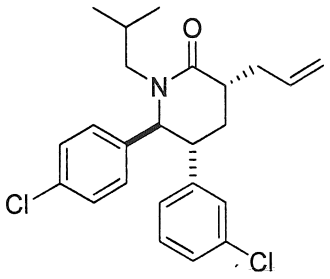
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,52 - 1,69 (m, 2 H), 1,72 - 1,90 (m, 2 H), 1,91 - 2,09 (m, 3 H), 2,14 (t, J = 12,52 Hz, 1 H), 2,42 (dd, J = 13,50 và 7,43 Hz, 1 H), 2,46 - 2,57 (m, 1 H), 2,62 (dd, J = 16,43 và 6,85 Hz, 1 H), 2,86 - 3,01 (m, 2 H), 3,01 - 3,12 (m, 1 H), 4,05 (dd, J = 13,50 và 7,24 Hz, 1 H), 4,38 (d, J = 9,98 Hz, 1 H), 6,70 (d, J = 7,43 Hz, 1 H), 6,84 (d, J = 8,22 Hz, 2 H), 6,97 (s, 1 H), 7,12 (t, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,16 - 7,20 (m, 1 H), 7,22 (d, J = 8,22 Hz, 2 H). MS (ESI) 446,2 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 44

Axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isobutyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic.



Bước A. (3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isobutylpiperiđin-2-on



Kali tert-butoxit (40mg, 0,54mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 42, Bước A) (78mg, 0,22mmol) trong 480µl DMF ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 15 phút và sau đó được xử lý bằng 1-bromo-2-metylpropan (82µl, 0,76mmol). Sau khi được khuấy ở 25°C trong 4 giờ, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết (2 x EtOAc). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa và dung dịch $NaHCO_3$, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp dùng đĩa điều chế silicagel (25% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn không màu.

Bước B. Axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isobutyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic.

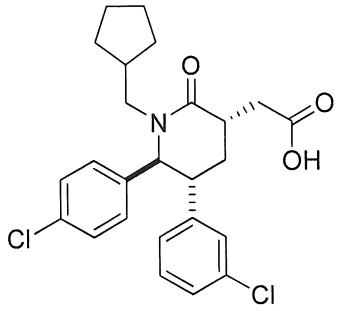
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isobutylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 44, Bước A) như được bộc lộ trong Ví dụ 1, Bước H để tạo ra chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,83 (d, J = 6,65 Hz, 3 H), 0,85 (d, J = 6,85 Hz, 3 H), 1,93 (dq, J = 8,39 và 6,66 Hz, 1 H), 2,06 - 2,16 (m, 2 H), 2,17 - 2,24 (m, 1 H), 2,60 (dd, J = 15,85 và 4,30 Hz, 1 H), 2,90 - 2,97 (m, 1 H), 2,97 - 3,03 (m, 1 H), 3,04 - 3,13 (m, 1 H), 3,86 (dd, J = 13,69 và 8,80 Hz, 1 H), 4,41 (d, J = 10,17 Hz, 1 H), 6,68 - 6,76

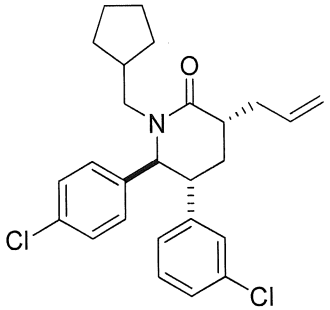
(m, 1 H), 6,84 (d, J = 8,41 Hz, 2 H), 6,96 (t, J = 1,76 Hz, 1 H), 7,14 (t, J = 7,82 Hz, 1 H), 7,18 - 7,22 (m, 1 H), 7,24 (m, 2 H). MS (ESI) 434,2 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 45

Axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopentylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A. (3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopentylmetyl)piperiđin-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 42, Bước A) và (bromometyl)xyclopentan như được bộc lộ trong Ví dụ 44, Bước A. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp dùng đĩa điều chế silicagel (25% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn không màu.

Bước B. Axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopentylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic.

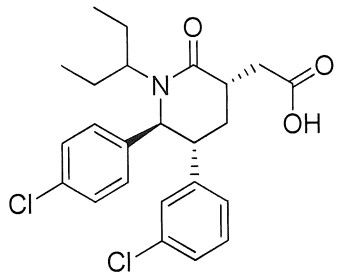
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopentylmetyl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 45, Bước A) như được bộc lộ trong Ví dụ 1, Bước H để tạo ra chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,02 - 1,10 (m, 1 H), 1,12 - 1,19 (m, 1 H), 1,46 - 1,57 (m, 2 H), 1,59 - 1,71 (m, 4 H), 2,04 - 2,21 (m, 3 H), 2,32 (dd, J = 13,69 và 6,85

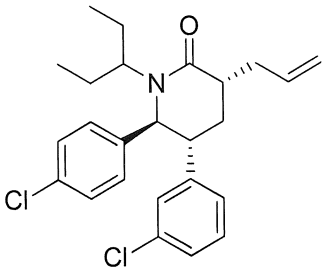
Hz, 1 H), 2,60 (dd, J = 15,77 và 4,03 Hz, 1 H), 2,92 - 3,01 (m, 2 H), 3,06 (dd, J = 11,98 và 7,09 Hz, 1 H), 4,02 (dd, J = 13,69 và 8,56 Hz, 1 H), 4,48 (d, J = 10,03 Hz, 1 H), 6,72 (d, J = 7,82 Hz, 1 H), 6,84 (d, J = 8,31 Hz, 2 H), 6,93 - 7,00 (m, 1 H), 7,14 (t, J = 7,70 Hz, 1 H), 7,18 - 7,22 (m, 1 H), 7,24 (m, 2 H). MS (ESI) 460,2 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 46

Axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic



Bước A. (3R, 5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(pentan-3-yl)piperiđin-2-on



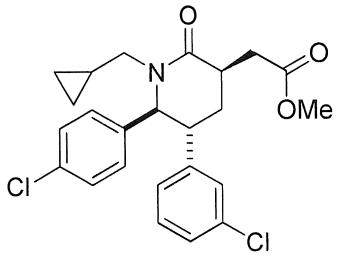
Dịch phân tán chứa 60% natri hyđrua trong dầu khoáng (244mg, 6,11mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 42, Bước A) (440mg, 1,221mmol) trong 3-bromopentan (3196µl, 25,6mmol) trong khí quyển nitơ ở nhiệt độ trong phòng. Quan sát thấy hiện tượng thoát khí. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút và sau đó được tăng nhiệt độ đến 120°C trong khí quyển N_2 trong 19 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và làm nguội bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa. Các lớp được phân tách và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: 0% đến 25% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (375mg, hiệu suất 71%) ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang.

Bước B. Axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-1-(pentan-3-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 46, Bước A) như được bộc lộ trong Ví dụ 1 Bước H. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (rửa giải: 0% đến 100% MeCN + 0,1% dung dịch nước TFA + 0,1% TFA, trong 20 phút) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,55 (t, *J* = 7,53 Hz, 3 H) 0,94 (t, *J* = 7,34 Hz, 3 H) 1,32 - 1,54 (m, 2 H) 1,85 (tt, *J* = 14,38 và 7,24 Hz, 2 H) 2,04 - 2,12 (m, 1 H) 2,18 (q, *J* = 12,72 Hz, 1 H) 2,66 (dd, *J* = 16,14 và 4,40 Hz, 1 H) 2,85 - 3,01 (m, 2 H) 3,01 - 3,17 (m, 2 H) 4,33 (d, *J* = 9,98 Hz, 1 H) 6,71 (d, *J* = 7,63 Hz, 1 H) 6,90 - 7,01 (m, 3 H) 7,09 - 7,22 (m, 2 H) 7,23 - 7,26 (m, 1 H) 10,11 (br. s., 1 H). Phổ khối (ESI) m/z = 448 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 47



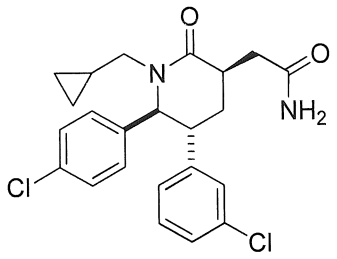
Metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat

Thionyl clorua (78,0µl, 1070µmol) được bổ sung nhỏ giọt vào huyền phù chứa 250mg (0,578mmol) axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (theo Ví dụ 35) trong MeOH (3ml) ở 0°C. Sau khi được khuấy ở 25°C trong 14 giờ, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng (EtOAc), kiềm hóa (dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa), chiết (2 x EtOAc). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng lỏng không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,53–7,49 (1 H, m), 7,39 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,31–7,28 (2 H, m), 7,27–7,22 (3 H, m), 5,12 (1 H, s), 4,25–4,18 (1 H, m), 3,69 (3 H,

s), 3,20–3,14 (1 H, m), 2,85–2,82 (1 H, m), 2,69–2,63 (1 H, m), 2,60–2,53 (1 H, m), 2,33–2,20 (2 H, m), 1,85–1,77 (1 H, m), 1,20–1,15 (1 H, m), 0,70–0,63 (1 H, m), 0,61–0,53 (1 H, m), 0,30–0,20 (2 H, m); MS (ESI) 445,9 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 48

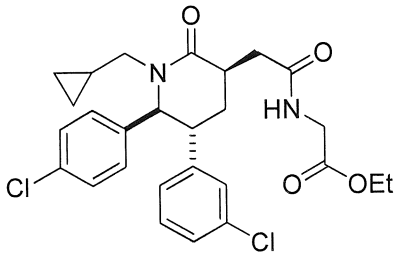


2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetamit

Trong ống nghiệm đậy kín, 60mg (134µmol) metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat (theo Ví dụ 47) và 4,8ml dung dịch chứa amoniac trong metanol (7N, 3,4mmol) được khuấy ở 25°C trong 5 ngày. Sau đó, NaCN (3mg) được bổ sung vào và dung dịch thu được được khuấy ở 50°C trong 3 ngày. Lượng dư NH_3 và MeOH được loại bỏ dưới áp suất giảm. Bước tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (10% đến 90% AcCN/H_2O trong 45 phút) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,52–7,45 (1 H, m), 7,37 (2 H, d, J = 8,2 Hz), 7,33–7,29 (2 H, m), 7,26–7,22 (1 H, m), 7,17 (2 H, d, J = 8,6 Hz), 6,40 (1 H, br. s.), 5,42 (1 H, br. s.), 5,11 (1 H, br. s.), 4,21 (1 H, dd, J = 14,1, 6,3 Hz), 3,20–3,16 (1 H, m), 2,77–2,70 (1 H, m), 2,60–2,48 (2 H, m), 2,33–2,25 (2 H, m), 1,92–1,85 (1 H, m), 1,22–1,15 (1 H, m), 0,72–0,64 (1 H, m), 0,62–0,54 (1 H, m), 0,32–0,20 (2 H, m); MS (ESI) 430,9 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 49

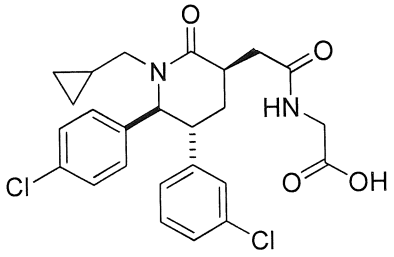


Etyl 2-(2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetamiđo)axetat

Dung dịch chứa 40mg (93µmol) axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (theo Ví dụ 35) và etyl 2-aminoaxetat hyđroclorua (14mg, 102 µmol) trong DMF (0,31ml) được xử lý ở 0°C lần lượt bằng N1-((etylimino)metylen)-N3,N3-đimetylpropan-1,3-điamin hyđroclorua (27mg, 139µmol), 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyriđin-3-ol (19mg, 139µmol), và natri hyđrocacbonat (23mg, 278µmol). Sau khi được khuấy ở 25°C trong 12 giờ, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt bằng dung dịch nước axit xitric 10%, dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh (SiO_2, gradien rửa giải 40% đến 60% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng màng không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,51–7,47 (1 H, m), 7,35 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,32–7,28 (2 H, m), 7,26–7,24 (1 H, m), 7,16 (2 H, d, *J* = 8,2 Hz), 6,89 (1 H, br, s), 5,11 (1 H, s), 4,27–4,18 (3 H, m), 4,11–3,98 (2 H, m), 3,20–3,15 (1 H, d, J=1,6 Hz), 2,83–2,72 (1 H, m), 2,63–2,55 (2 H, m), 2,32–2,16 (2 H, m), 1,95–1,87 (1 H, m), 1,29 (3 H, t, J=7,0 Hz), 1,22–1,12 (1 H, m), 0,72–0,62 (1 H, m), 0,60–0,52 (1 H, m), 0,30–0,18 (2 H, m); MS (ESI) 516,8 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 50



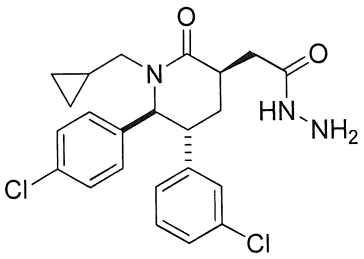
Axit 2-(2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetamiđo)axetic

Dung dịch chứa 2M lithi hyđroxit trong nước (70µl, 141µmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 38mg (73µmol) etyl 2-(2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetamiđo)axetat (theo Ví dụ

49) trong 0,75ml MeOH/THF/H_2O (theo tỷ lệ 2/2/1) ở 25°C và hỗn hợp này được khuấy trong 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa (dung dịch nước HCl 1N) và chiết bằng DCM (2X). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt bằng dung dịch nước axit xitric 10% và dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (10% đến 90% AcCN/H_2O với 0,1% TFA trong 45 phút) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,37–7,34 (1 H, m), 7,35 (2 H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,27–7,25 (1 H, m), 7,23–7,19 (1 H, m), 7,17–7,14 (1 H, m), 7,08 (2 H, d, *J* = 8,2 Hz), 5,00 (1 H, d, *J* = 3,9 Hz), 4,18–4,08 (2 H, m), 4,07–3,99 (1 H, m), 3,23–3,18 (1 H, m), 2,83–2,75 (2 H, m), 2,72–2,64 (1 H, m), 2,35–2,23 (2 H, m), 2,05–1,95 (1 H, m), 1,16–1,05 (1 H, d, *J* = 1,2 Hz), 0,68–0,60 (1 H, m), 0,58–0,50 (1 H, m), 0,27–0,13 (2 H, m); MS (ESI) 488,8 $[M + H]^+$, 486,9 $[M - H]^-$.

VÍ DỤ 51



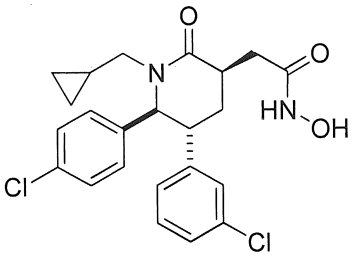
2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetohyđrazit

Hyđrazin, monohyđrat (135µl, 2688µmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 120mg (0,27mmol) metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat (theo Ví dụ 47) trong EtOH. Sau khi được hồi lưu trong 14 giờ, hỗn hợp phản ứng này được cô, pha loãng (H_2O) và chiết (2 x EtOAc). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (građien rửa giải 5% MeOH/CH_2Cl_2) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,52–7,46 (1 H, m), 7,37 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,33–7,28 (2 H, m), 7,26–7,22 (1 H, m), 7,15 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 5,10 (1 H, s),

4,20 (1 H, dd, J = 14,1, 6,7 Hz), 3,20–3,15 (1 H, m), 2,71–2,63 (1 H, m), 2,60–2,48 (2 H, m), 2,31–2,18 (1 H, m), 1,92–1,82 (1 H, m), 1,20–1,10 (1 H, dt, J = 7,9, 3,3 Hz), 0,70–0,63 (1 H, m), 0,59–0,52 (1 H, m), 0,30–0,18 (2 H, m); MS (ESI) 445,9 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 52

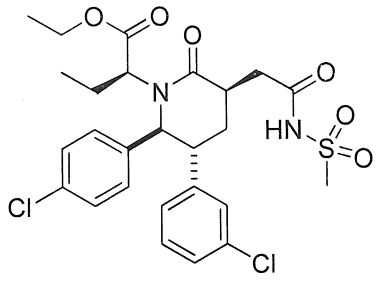


2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)-N-hyđroxyaxetamit

Dung dịch chứa 30mg (0,07mmol) axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (theo Ví dụ 35) trong DMF (0,5ml, nồng độ = 0,14M) lần lượt được xử lý bằng N1-((etylimino)metylen)-N3,N3-đimetylpropan-1,3-điamin hyđroclorua (0,03g, 0,1mmol), 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyriđin-3-ol (0,02g, 0,1mmol), hyđroxylamin hyđroclorua (0,006ml, 0,1mmol) và natri hyđrocacbonat (0,02g, 0,2mmol). Sau khi được khuấy ở 25°C trong 12 giờ, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (10% đến 90% AcCN/H2O với 0,1% TFA trong 45 phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ ppm 7,45 (1 H, s), 7,41–7,16 (5 H, m), 7,16–6,98 (2 H, m), 5,10 (1 H, br. s.), 4,26–4,13 (1 H, m), 3,25–3,17 (1 H, m), 2,65 (3 H, br. s.), 2,30 (2 H, dd, J = 14,1, 7,8 Hz), 1,91 (1 H, br. s.), 1,15 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 0,77–0,65 (1 H, m), 0,65–0,51 (1 H, m), 0,37–0,14 (2 H, m).

VÍ DỤ 53

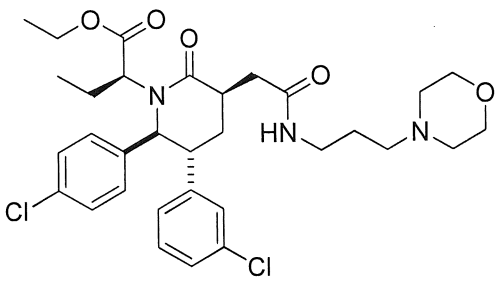


(S)-etyl 2-((2S,3R,5R)-3-(3-clophenyl)-2-(4-clophenyl)-5-(2-(metylsulfonamiđo)-2-oxoetyl)-6-oxopiperiđin-1-yl)butanoat

Metansulfonamit (0,02g, 0,2mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,05ml, 0,3mmol), đi(1H-imiđazol-1-yl)metanon (0,04g, 0,2mmol) và axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((R)-1-etoxy-1-oxobutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (theo Ví dụ 3, 0,030g, 0,06mmol) được kết hợp vào 2ml THF. Sau khi được khuấy ở 25°C trong 12 giờ, dung dịch NH_4Cl bão hòa được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (10% đến 90% AcCN/H_2O với 0,1% TFA trong 45 phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,45–7,33 (3 H, m), 7,33–7,21(5 H, m), 4,88 (1 H, d, *J* = 3,9 Hz), 4,27–4,10 (2 H, m), 3,48 (1 H, dd, *J* = 8,8, 3,3 Hz), 3,30 (3 H, s), 3,20 (1 H, dd, *J* = 4,7, 0,8 Hz), 3,04–2,74 (2 H, m), 2,72–2,59 (1 H, m), 2,48–2,28 (2 H, m), 2,03 (1 H, s), 1,63–1,46 (1 H, m), 1,28 (3 H, t, *J* = 7,2 Hz), 0,69 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz).

VÍ DỤ 54

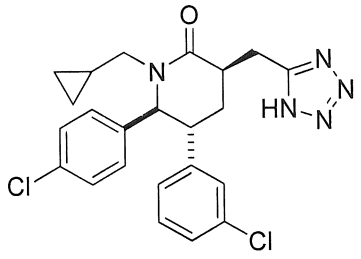


(S)-etyl 2-((2S,3R,5R)-3-(3-clophenyl)-2-(4-clophenyl)-5-(2-((3-morpholinopropyl)amino)-2-oxoetyl)-6-oxopiperiđin-1-yl)butanoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách đã được bộc lộ trong Ví dụ 49, bằng cách sử dụng axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((R)-1-etoxy-1-oxobutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (theo Ví dụ 3) làm nguyên liệu ban đầu.

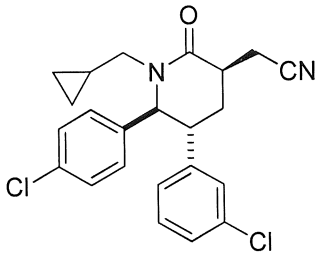
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,34 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,30–7,16 (5 H, m), 7,11–7,03 (1 H, m), 4,73 (1 H, d, *J* = 5,5 Hz), 4,14 (2 H, q, *J* = 7,3 Hz), 4,09–3,92 (4 H, m), 3,67–3,51 (2 H, m), 3,50–3,40 (1 H, m), 3,39–3,30 (2 H, m), 3,25 (1 H, dd, *J*=8,8, 3,3 Hz), 3,22–3,12 (2 H, m), 2,98–2,50 (5 H, m), 2,33–2,03 (5 H, m), 1,52–1,37 (0 H, m), 1,26 (3 H, t, *J* = 7,2 Hz), 0,60 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz).

VÍ DỤ 55



(3R,5R,6S)-3-((1H-tetrazol-5-yl)metyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)piperiđin-2-on

Bước A. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetonitril



Dung dịch chứa 136mg (0,315mmmol) 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetamit (theo Ví dụ 48) và trietylamin (220µl, 1576µmol) trong 5ml THF được xử lý bằng trifloaxetic anhyđrit (111µl, 788µmol) ở 0°C. Sau khi được khuấy ở 0°C trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng này được tôi (dung dịch NH_4Cl bão hòa), chiết (2 × EtOAc) và rửa (dung dịch nước NaCl bão hòa). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm. Sau khi được khuấy ở 0°C trong 2 giờ, dung dịch NH_4Cl bão hòa được bổ sung vào và hỗn

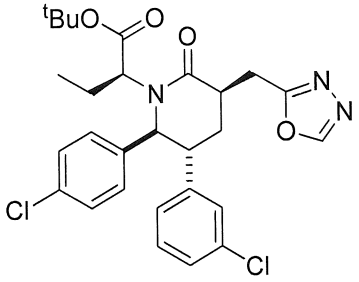
hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh (SiO_2, 20% đến 25% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục mà được sử dụng không cần tinh chế thêm.

Bước B. (3R,5R,6S)-3-((1H-tetrazol-5-yl)metyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(-xyclopropylmetyl)piperiđin-2-on

Amoni clorua (176mg, 3290 µmol) và natri azit (214mg, 3290µmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 136mg (0,33mmol) 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetonitril (theo Ví dụ 55, Bước A) trong 1,8ml DMF. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 90°C trong 4 ngày. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được axit hóa (dung dịch nước axit xitric 10%) và chiết (2 x EtOAc). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (60% đến 90% AcCN/H_2O trong 30 phút) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,51–7,48 (1 H, s), 7,35 (2 H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,32–7,28 (2 H, m), 7,25–7,21 (1 H, m), 6,86 (2 H, d, *J* = 8,2 Hz), 5,14 (1 H, s), 4,23 (1 H, dd, *J* = 14,1, 6,7 Hz), 3,40 (1 H, dd, *J* = 15,3, 3,1 Hz), 3,28–3,20 (1 H, m), 3,15 (1 H, dd, *J* = 15,1, 8,0 Hz), 2,60 – 2,52 (1 H, m), 2,33 (1 H, dd, *J* = 14,1, 8,2 Hz), 2,26–2,18 (2 H, br. s.), 2,04–1,93 (1 H, m), 1,25–1,15 (1 H, m), 0,77–0,70 (1 H, m), 0,68–0,59 (1 H, m), 0,36–0,24 (2 H, m); MS (ESI) 456,0$[M + H]^+$, 453,9$[M – H]^-$.

VÍ DỤ 56

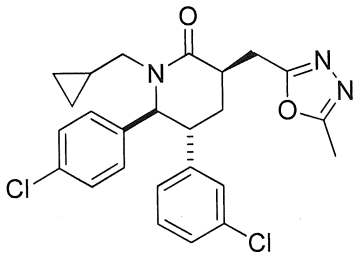


(3R,5R,6S)-3-((1,3,4-oxađiazol-2-yl)metyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclo-propylmetyl)piperiđin-2-on

Etyl formimiđat hyđroclorua (6,4mg, 58µmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 20mg (45µmol) 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđ in-3-yl)axetohyđrazit (theo Ví dụ 51) trong 0,2ml toluen. Hỗn hợp phản ứng này được làm tăng nhiệt độ để hồi lưu trong 14 giờ và sau đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Bước tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (10% đến 90% AcCN/H_2O trong 40 phút) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng màng không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 8,35 (1 H, s), 7,50–7,45 (1 H, m), 7,37 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,34–7,28 (2 H, m), 7,26–7,22 (1 H, m), 7,13 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 5,13 (1 H, s), 4,22–4,17 (1 H, m), 3,38–3,35 (2 H, m), 3,24–3,18 (1 H, m), 2,80–2,72 (1 H, m), 2,35–2,28 (1 H, m), 2,25–2,18 (1 H, m), 1,96–1,86 (1 H, m), 1,21–1,12 (1 H, m), 0,70–0,62 (1 H, m), 0,61–0,54 (1 H, m), 0,30–0,20 (2 H, m); MS (ESI) 456,0$[M + H]^+$.

VÍ DỤ 57



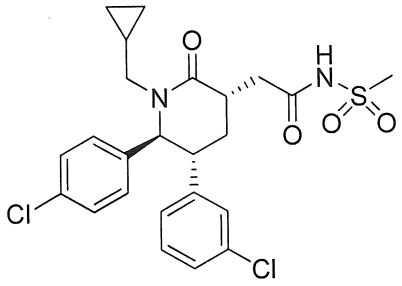
(3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-3-((5-metyl-1,3,4-oxađiazol-2-yl)metyl)piperiđin-2-on

Metyl axetimiđat hyđroclorua (13mg, 116µmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 40mg (90µmol) 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetohyđrazit (theo Ví dụ 51) trong 0,2ml toluen. Hỗn hợp phản ứng này được làm tăng nhiệt độ để hồi lưu trong 14 giờ và sau đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Bước tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (10% đến 90% AcCN/H_2O trong 45 phút) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng màng không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,47–7,45 (1 H, s), 7,38 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,33–7,29 (2 H, m), 7,24–7,19 (1 H, m), 7,15 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 5,12–5,10 (1 H, m), 4,18 (1 H, dd, *J* = 14,1, 6,7 Hz), 3,38–3,23 (2 H, m), 3,22–3,18 (1 H, m), 2,80–2,72 (1 H, m), 2,54 (3 H, s), 2,36–2,22 (2 H, m), 1,94–1,88 (1 H, m), 1,20–1,10 (1 H, m),

0,70–0,63 (1 H, m), 0,60–0,52 (1 H, m), 0,30–0,20 (2 H, m); MS (ESI) 469,9 [M + H]$^+$.

VÍ DỤ 58



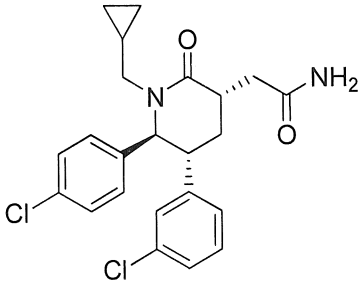
2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)-N-(metylsulfonyl)axetamit.

Điisopropyletylamin (80µl, 0,461mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (theo Ví dụ 41) (83mg, 0,192mmol), metansulfonamit (22,59mg, 0,230mmol) và 4-đimetylaminopyriđin (1,057mg, 0,00865mmol) trong DCM (2ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một phút trước khi bổ sung bromo-tris-pyroliđino-phosphoni hexaflophosphat (125mg, 0,269mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng dung dịch HCl 1N và lớp nước này được chiết bằng DCM (10ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch HCl 1N, dung dịch NaOH 1N, dung dịch nước NaCl bão hòa và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột: cột Gemini-NX C_{18} 5um; do Phenomonex, Torrance, CA cung cấp; chất rửa giải: 0% đến 100% MeCN + 0,1% dung dịch nước TFA + 0,1% TFA, trong 20 phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

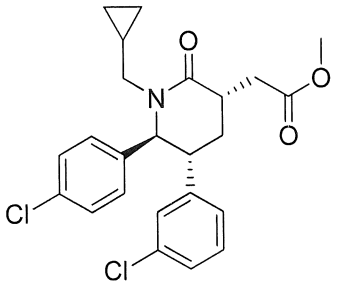
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm -0,06 - 0,04 (m, 1 H) 0,06 - 0,16 (m, 1 H) 0,43 (dd, *J* = 8,51 và 4,60 Hz, 1 H) 0,47 - 0,60 (m, 1 H) 0,88 (d, *J* = 6,26 Hz, 1 H) 2,09 - 2,18 (m, 1 H) 2,29 (dt, *J* = 14,04 và 6,77 Hz, 2 H) 2,62 (dd, *J* = 15,26 và 3,52 Hz, 1 H) 2,90 (dd, *J* = 15,26 và 7,63 Hz, 1 H) 3,02 (t, *J* = 2,64 Hz, 1 H) 3,14 (d, *J* = 3,72 Hz, 1 H) 3,32 (s, 3 H) 3,93 (dd, *J* = 14,28 và 6,26 Hz, 2 H) 4,64 (d, *J* = 10,17 Hz, 1 H) 6,74 (d, *J* = 7,63 Hz, 1 H) 6,85 - 6,91 (m, 2 H) 7,00 (d, *J* = 1,76 Hz, 1 H) 7,10 - 7,26 (m, 4 H). Phổ khối (ESI) m/z = 509 [M + H]$^+$.

VÍ DỤ 59

2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetamit.

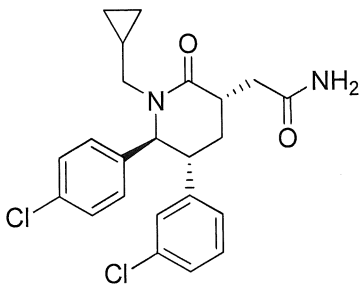


Bước A. Metyl 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat



(Trimetylsilyl)điazometan (2,0M trong đietyl ete) (1ml) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđ in-3-yl)axetic (theo Ví dụ 41) (500mg, 1,156mmol) trong 10% MeOH trong DCM (10ml). Hỗn hợp phản ứng màu vàng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm và tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (chất rửa giải: 0% đến 50% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu trong.

Bước B. 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetamit.

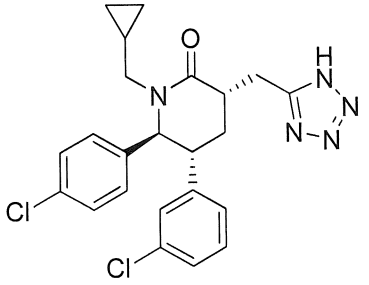


Ống nghiệm đậy kín được nạp metyl 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat (theo Ví dụ 59, Bước A) (109mg, 0,244mmol), amoniac, với lượng dung dịch 7N trong metanol (2ml, 14,00mmol) và natri xyanua (1,197mg, 0,024mmol). Ống nghiệm này được bịt kín và làm tăng nhiệt độ đến 50°C. Áp suất đạt đến 35 kPa sau 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 50°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và amoniac khan (ở dạng khí) được sục qua dung dịch trong mười phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được đậy nắp và làm tăng nhiệt độ đến 50°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và amoniac khan (ở dạng khí) được sục qua dung dịch trong hai mươi phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được đậy nắp và làm tăng nhiệt độ đến 50°C trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng thô này được cô dưới áp suất giảm và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột: cột Gemini-NX C_{18} 5um; do Phenomonex, Torrance, CA cung cấp; chất rửa giải: 0% đến 100% MeCN + 0,1% dung dịch nước TFA + 0,1% TFA, trong 20 phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

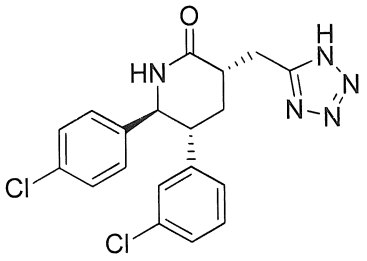
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm -0,05 - 0,04 (m, 1 H) 0,06 - 0,15 (m, 1 H) 0,36 - 0,45 (m, 1 H) 0,46 - 0,56 (m, 1 H) 0,79 - 0,93 (m, 1 H) 2,11 - 2,20 (m, 1 H) 2,29 (dt, *J*=13,99, 6,90 Hz, 1 H) 2,64 - 2,73 (m, 1 H) 2,75 - 2,83 (m, 1 H) 2,96 - 3,13 (m, 2 H) 3,91 (dd, *J*=14,09, 6,46 Hz, 1 H) 4,63 (d, *J*=9,98 Hz, 1 H) 6,41 (br. s., 1 H) 6,75 (dt, *J*=7,58, 1,59 Hz, 2 H) 6,83 - 6,90 (m, 2 H) 7,01 (t, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,10 - 7,26 (m, 4 H) . Phổ khối (ESI) m/z = 431 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 60

(3S,5R,6S)-3-((1H-tetrazol-5-yl)metyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)piperiđin-2-on



Bước A. (3S,5R,6S)-3-((1H-tetrazol-5-yl)metyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)piperiđin-2-on



Bình đáy tròn loại dung tích 100ml được đặt trong chân không và làm tăng nhiệt độ bằng súng sấy để đảm bảo khô. Bình này được cho để nguội đến nhiệt độ trong phòng và dung dịch chứa 500mg (1,56mmol) (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 1, Bước E) trong THF (12ml) trong khí quyển argon được bổ sung vào và làm nguội đến 0°C. Butyllithi (1,6M trong hexan, 2440µl, 3,90mmol) được bổ sung tiếp theo là 5-clometyl-1H-tetrazol (185mg, 1,561mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 15 phút ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng bão hòa amoni clorua dung dịch và chiết bằng etyl axetat. Lớp nước được axit hóa bằng dung dịch HCl 1M. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2 x 30ml) và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột: cột Gemini-NX C_{18} 5um; do Phenomonex, Torrance, CA cung cấp; chất rửa giải: 0% đến 100% MeCN + 0,1% dung dịch nước TFA + 0,1% TFA, trong 25 phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước B. (3S,5R,6S)-3-((1H-tetrazol-5-yl)metyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)piperiđin-2-on

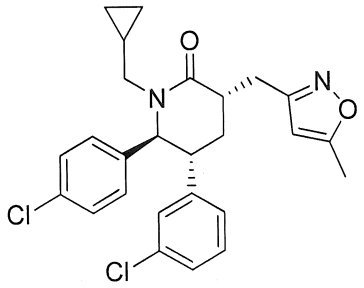
Dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-((1H-tetrazol-5-yl)metyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 60, Bước A) (65mg, 0,162mmol) trong DMF (1,6ml) được làm lạnh đến 0°C và natri tert-butoxit (31,1mg, 0,323mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong mười phút trước khi bổ sung (bromometyl)xyclopropan (78µl, 0,808mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 16 giờ, làm nguội bằng bão hòa amoni clorua và pha loãng bằng nước và etyl axetat. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat và các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng dung dịch LiCl 1M, dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột: cột Gemini-NX C_{18} 5um; do

Phenomonex, Torrance, CA cung cấp; chất rửa giải: 0% đến 100% MeCN + 0,1% dung dịch nước TFA + 0,1% TFA, trong 20 phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm -0,08 - 0,02 (m, 1 H) 0,11 (dt, *J* = 9,44 và 4,77 Hz, 1 H) 0,38 - 0,46 (m, 1 H) 0,50 (td, *J* = 8,31 và 4,50 Hz, 1 H) 0,78 - 0,89 (m, 1 H) 2,18 - 2,28 (m, 2 H) 2,31 - 2,41 (m, 1 H) 2,96 - 3,07 (m, 2 H) 3,29 (dd, *J* = 14,87 và 7,82 Hz, 1 H) 3,47 - 3,56 (m, 1 H) 3,89 (dd, *J* = 14,09 và 6,46 Hz, 1 H) 4,58 (d, *J* = 9,98 Hz, 1 H) 6,71 - 6,76 (m, 1 H) 6,80 - 6,87 (m, 2 H) 6,98 (d, *J* = 1,76 Hz, 1 H) 7,12 - 7,18 (m, 1 H) 7,19 - 7,25 (m, 3 H). Phổ khối (ESI) m/z = 456 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 61

(3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-3-((5-metylisoxazol-3-yl)metyl)piperiđin-2-on

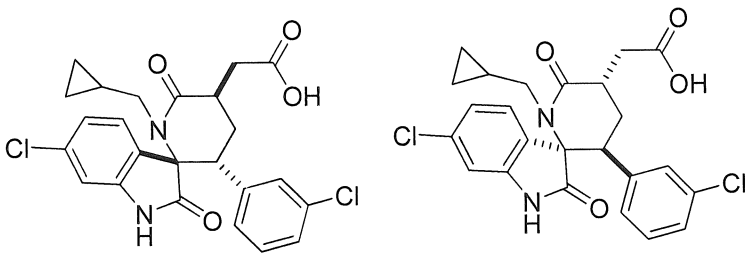


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 1, Bước E), 3-(bromometyl)-5-metylisoxazol, và (bromometyl)cylopropan như được bộc lộ trong Ví dụ 60.

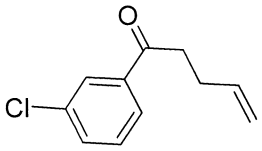
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm -0,05 - 0,04 (m, 1 H) 0,05 - 0,14 (m, 1 H) 0,32 - 0,41 (m, 1 H) 0,42 - 0,51 (m, 1 H) 0,79 - 0,94 (m, 1 H) 2,04 - 2,09 (m, 2 H) 2,28 (dd, *J* = 14,28 và 7,24 Hz, 1 H) 2,37 (d, *J* = 0,59 Hz, 3 H) 2,86 - 3,04 (m, 3 H) 3,33 - 3,41 (m, 1 H) 3,93 (dd, *J* = 14,18 và 6,55 Hz, 1 H) 4,56 (d, *J* = 9,98 Hz, 1 H) 5,92 (d, *J* = 0,78 Hz, 1 H) 6,70 (dt, *J* = 7,58 và 1,30 Hz, 1 H) 6,80 - 6,86 (m, 2 H) 6,95 (t, *J* = 1,76 Hz, 1 H) 7,06 - 7,11 (m, 1 H) 7,13 - 7,17 (m, 1 H) 7,17 - 7,23 (m, 2 H). Phổ khối (ESI) m/z = 469 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 62

Axit (*rac*) 2-((2'S,3'R,5'R)-6-clo-3'-(3-clophenyl)-1'-(xyclopropylmetyl)-2,6'-đioxospiro[inđolin-3,2'-piperiđin]-5'-yl)axetic.

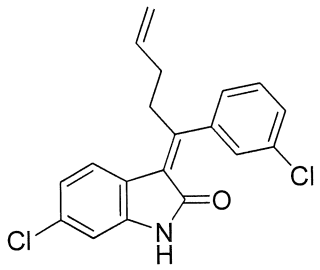


Bước A. 1-(3-clophenyl)pent-4-en-1-on



Đồng (I) iođua (0,521g, 2,73mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-clobenzoyl clorua (7ml, 54,7mmol) trong THF (60ml). Huyền phù đặc này được làm lạnh đến -10°C và 3-butenylmagie bromua (0,5M trong THF) (112ml, 55,8mmol) được bổ sung nhỏ giọt qua ống thông vào trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -10°C trong 1 giờ và sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô đến 25ml và pha loãng bằng 100ml DCM và 100ml dung dịch HCl 1M. Các lớp phân tách và lớp hữu cơ được lọc. Dịch lọc được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: 0% đến 50% DCM trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

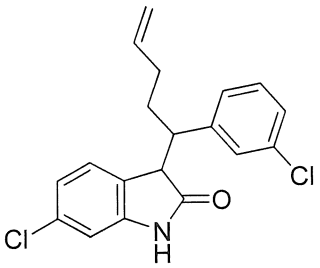
Bước B. 6-clo-3-(1-(3-clophenyl)pent-4-enyliđen)inđolin-2-on



Pyroliđin (6,31ml, 76mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 1-(3-clophenyl)pent-4-en-1-on (theo Ví dụ 62, Bước A) (14,86g, 76mmol) và 6-cloinđolin-2-on (12,79g, 76mmol) trong toluen (50ml) ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù đặc được đun nóng ở nhiệt độ hồi lưu bằng ống chữ U Dean Stark trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô dưới áp suất giảm. Phần

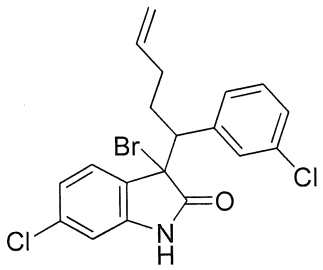
cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: 10% đến 20% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước C. 6-clo-3-(1-(3-clophenyl)pent-4-enyl)inđolin-2-on



Natri borohyđrua (1,689g, 44,7mmol) được bổ sung từ từ vào huyền phù đặc chứa 6-clo-3-(1-(3-clophenyl)pent-4-enyliđen)inđolin-2-on (theo Ví dụ 62, Bước B) (12,81g, 37,2mmol) trong MeOH (200ml) ở nhiệt độ trong phòng. Quan sát thấy hiện tượng thoát khí. Hỗn hợp phản ứng màu vàng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Thêm natri borohyđrua (1,689g, 44,7mmol) được bổ sung từ từ và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước (200ml). Chất kết tủa được tạo thành và hỗn hợp này được xử lý bằng siêu âm trong 15 phút, sau đó lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm đến 36ml và sau đó được chiết bằng EtOAc hai lần. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

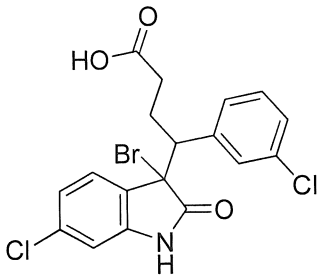
Bước D. 3-bromo-6-clo-3-(1-(3-clophenyl)pent-4-enyl)inđolin-2-on



N1,N1,N2,N2-tetrametyletan-1,2-điamin (11,79ml, 79mmol) (đã được khử khí trước bằng Ar) và butyllithi (1,6 M trong hexan) (49,3ml, 79mmol) (đã được khử khí trước bằng Ar) được bổ sung qua phễu cấp liệu vào dung dịch chứa 6-clo-3-(1-(3-clophenyl)pent-4-enyl)inđolin-2-on (theo Ví dụ 62, Bước C (13,0g, 37,5mmol) trong THF (200ml) (đã được khử khí trước bằng Ar) ở -78°C trong khí quyển Ar. Hỗn hợp phản ứng màu nâu nhạt được khuấy ở -78°C trong 30 phút, bọc bằng lá kim loại và 1-bromopyroliđin-2,5-đion đã tái kết tinh (6,68g, 37,5mmol) trong THF (50ml) (đã được

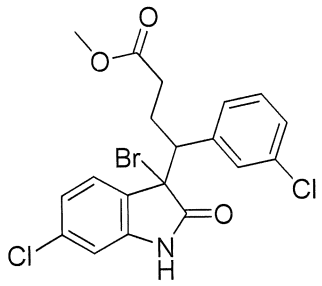
khử khí trước bằng Ar) được bổ sung qua ống thông. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được tôi ngay lập tức bằng dung dịch kali phosphat monobazơ bão hòa và nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc hai lần. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: 0% đến 10% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang theo tỷ lệ 1:1,7.

Bước E. Axit 4-(3-bromo-6-clo-2-oxoinđolin-3-yl)-4-(3-clophenyl)butanoic



Natri periođat (15,58g, 72,8mmol) và ruteni(III) clorua hyđrat (0,205g, 0,910mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy nhanh chứa 3-bromo-6-clo-3-(1-(3-clophenyl)pent-4-enyl)inđolin-2-on (theo Ví dụ 62, Bước D) (7,74g, 18,21mmol) trong $H_2O/CCl_4/MeCN$ (theo tỷ lệ 1,5/1/1) (80ml/50ml/50ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy kỹ trong 30 phút và phản ứng được theo dõi theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC). Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa (dung dịch axit xitric 10%) và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: 30% đến 70% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

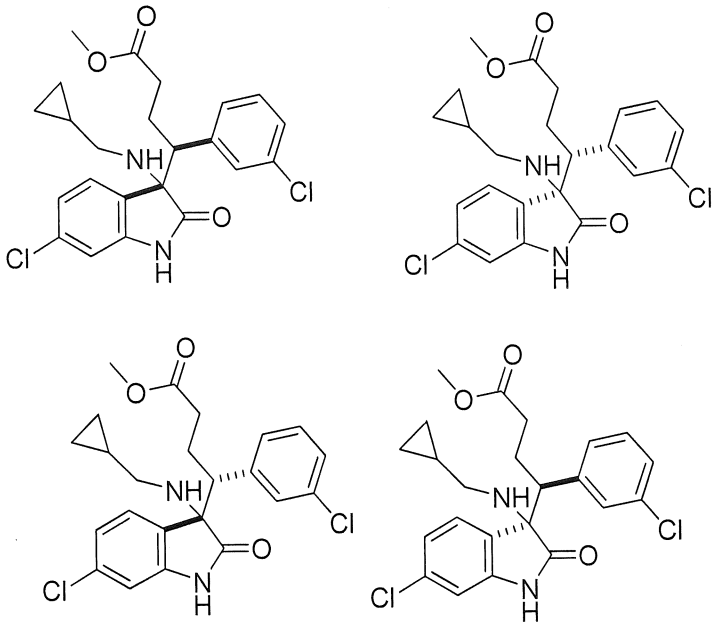
Bước F. Metyl 4-(3-bromo-6-clo-2-oxoinđolin-3-yl)-4-(3-clophenyl)butanoat



Một giọt axit sulfuric đậm đặc được bổ sung vào dung dịch chứa axit 4-(3-bromo-6-clo-2-oxoinđolin-3-yl)-4-(3-clophenyl)butanoic (theo Ví dụ 62, Bước E)

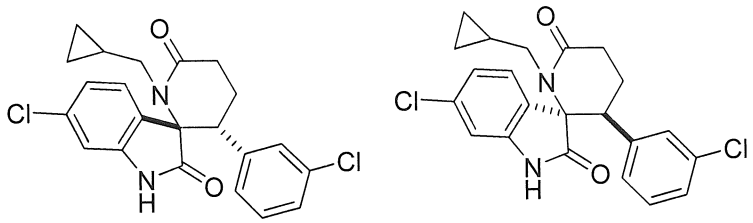
(5,38g, 12,14mmol) trong MeOH (120ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: 0% đến 50% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước G. (*rac*) (S)-metyl 4-((S)-6-clo-3-(xyclopropylmetylamino)-2-oxoinđolin-3-yl)-4-(3-clophenyl)butanoat và (*rac*) (R)-metyl 4-((S)-6-clo-3-(xyclopropylmetylamino)-2-oxoinđolin-3-yl)-4-(3-clophenyl)butanoat



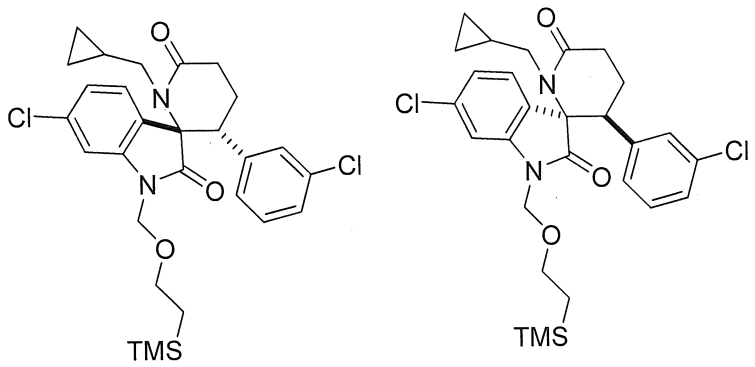
Dung dịch chứa metyl 4-(3-bromo-6-clo-2-oxoinđolin-3-yl)-4-(3-clophenyl) butanoat (theo Ví dụ 62, Bước F) (110mg, 0,241mmol) trong DCE (4ml) được đun nóng ở nhiệt độ hồi lưu. Xezi cacbonat (157mg, 0,481mmol) và xyclopropylmetylamin hyđroclorua (25,9mg, 0,241mmol) trong DCE (1ml) được bổ sung vào thành một lần. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong 5 giờ và sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và rửa bằng DCM. Dịch lọc được cô và các cặp chất đồng phân không đối quang được phân tách theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: 20% đến 60% EtOAc trong hexan) để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này. Chất đồng phân phân cực hơn được sử dụng trong Ví dụ 62, Bước H.

Bước H. (rac) (2'S,3'R)-6-clo-3'-(3-clophenyl)-1'-(xyclopropylmetyl)spiro [inđolin-3,2'-piperiđin]-2,6'-đion



Dung dịch chứa (*rac*) (R)-metyl 4-((S)-6-clo-3-(xyclopropylmetylamino)-2-oxoinđolin-3-yl)-4-(3-clophenyl)butanoat (theo Ví dụ 62, Bước G, chất đồng phân phân cực hơn) trong DCM được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong xylen chưng cất (5ml) và hỗn hợp phản ứng này được làm tăng nhiệt độ đến 135°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: 20% đến 60% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

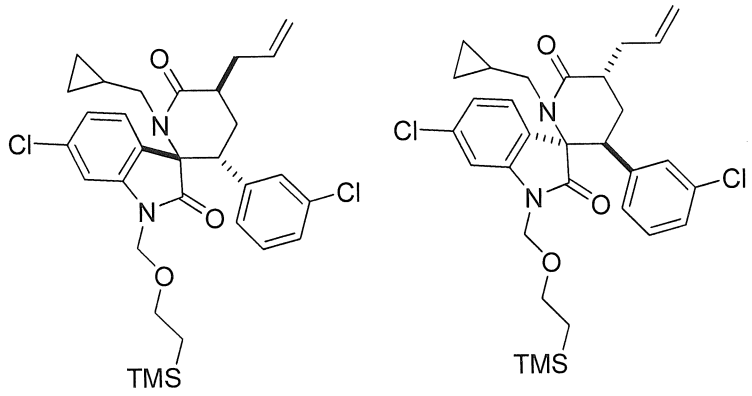
Bước I. (*rac*) (2'S,3'R)-6-clo-3'-(3-clophenyl)-1'-(xyclopropylmetyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)spiro[inđolin-3,2'-piperiđin]-2,6'-đion



Dịch phân tán chứa 60% natri hyđrua trong dầu khoáng (10,98mg, 0,274mmol), tiếp theo là (2-(clometoxy)etyl)trimetylsilan (48,4µl, 0,274mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (*rac*) (2'S,3'R)-6-clo-3'-(3-clophenyl)-1'-(xyclopropylmetyl)spiro [inđolin-3,2'-piperiđin]-2,6'-đion (theo Ví dụ 62, Bước H) (114mg, 0,274mmol) trong DMF (2ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 30 phút và sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước đá và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch LiCl 1M, dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên

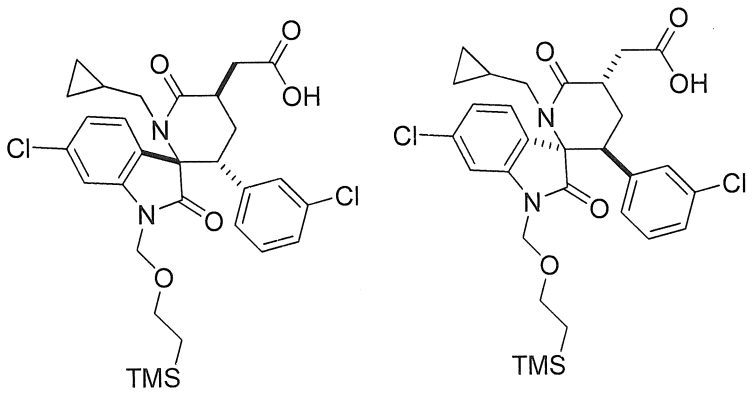
silicagel (rửa giải: 0% đến 50% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước J. (*rac*) (2'S,3'R,5'S)-5'-alyl-6-clo-3'-(3-clophenyl)-1'-(xyclopropylmetyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)spiro[inđolin-3,2'-piperiđin]-2,6'-đion



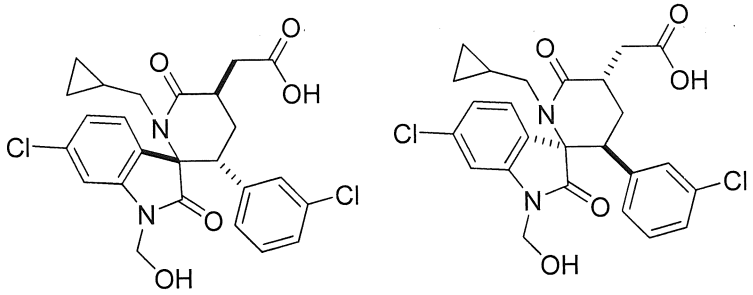
LDA mới điều chế (1,0M trong THF) (178µl, 0,178mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (*rac*) (2'S,3'R)-6-clo-3'-(3-clophenyl)-1'-(xyclopropylmetyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)spiro[inđolin-3,2'-piperiđin]-2,6'-đion (theo Ví dụ 62, Bước I) (97mg, 0,178mmol) trong THF (1ml) ở -78°C trong khí quyển Ar. Hỗn hợp phản ứng chuyển màu sang màu vàng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -78°C trong 30 phút, sau đó alyl bromua chưng cất (15,39µl, 0,178mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -78°C trong 10 phút, sau đó được làm ấm đến 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc và các lớp phân tách. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: 0% đến 25% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước K. Axit (*rac*) 2-((2'S,3'R,5'R)-6-clo-3'-(3-clophenyl)-1'-(xyclopropylmetyl)-2,6'-đioxo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)spiro[inđolin-3,2'-piperiđin]-5'-yl)axetic



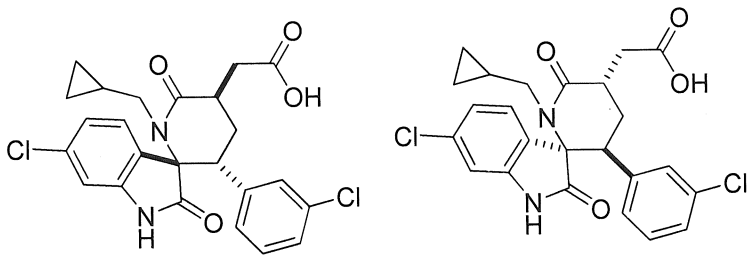
Natri periođat (67,2mg, 0,314mmol) và ruteni(III) clorua hyđrat (1,771mg, 7,85µmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khuấy nhanh chứa (*rac*) (2'S,3'R,5'S)-5'-alyl-6-clo-3'-(3-clophenyl)-1'-(xyclopropylmetyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)spiro[inđolin-3,2'-piperiđin]-2,6'-đion (theo Ví dụ 62, Bước J) (46mg, 0,079mmol) trong H_2O/CCl_4/MeCN (0,75ml/,5 ml/,5ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy kỹ trong 19 giờ và sau đó được axit hóa (dung dịch axit xitric 10%) và lọc qua nút xelit và rửa bằng EtOAc. Dịch lọc được chuyển sang phễu chiết và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước L. Axit (*rac*) 2-((2'S,3'R,5'R)-6-clo-3'-(3-clophenyl)-1'-(xyclopropylmetyl)-1-(hyđroxymetyl)-2,6'-đioxospiro[inđolin-3,2'-piperiđin]-5'-yl)axetic



0,2ml TFA được bổ sung vào dung dịch chứa axit (*rac*) 2-((2'S,3'R,5'R)-6-clo-3'-(3-clophenyl)-1'-(xyclopropylmetyl)-2,6'-đioxo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)spiro[inđolin-3,2'-piperiđin]-5'-yl)axetic (theo Ví dụ 62, Bước K) (47mg, 0,078mmol) trong DCM (0,8ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 19 giờ trước khi cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: 50% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

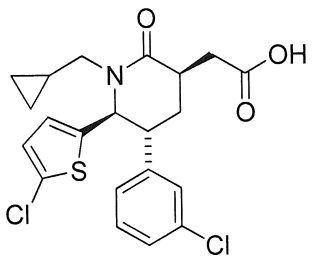
Bước M. Axit (*rac*) 2-((2'S,3'R,5'R)-6-clo-3'-(3-clophenyl)-1'-(xyclopropylmetyl)-2,6'-đioxospiro[inđolin-3,2'-piperiđin]-5'-yl)axetic



DIEA (8,74µl, 0,050mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit (*rac*) 2-((2'S-,3'R,5'R)-6-clo-3'-(3-clophenyl)-1'-(xyclopropylmetyl)-1-(hyđroxymetyl)-2,6'-đioxospiro[inđolin-3,2'-piperiđin]-5'-yl)axetic (theo Ví dụ 62, Bước L) (12,6mg, 0,025mmol) trong MeOH (1ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng dung dịch axit xitric 10% và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột: cột Gemini-NX C_{18} 5um; do Phenomonex, Torrance, CA cung cấp; chất rửa giải: 0% đến 100% MeCN + 0,1% dung dịch nước TFA + 0,1% TFA) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

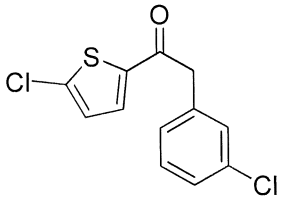
^{1}H NMR (400 MHz, axetonitril-d_3) δ ppm -0,25 - -0,18 (1 H, m) -0,12 - -0,04 (1 H, m) 0,20 - 0,34 (2 H, m) 0,66 - 0,77 (1 H, m) 1,64 - 1,73 (1 H, m) 2,68 (1 H, dd, J = 14,3 và 7,0 Hz) 2,73 - 2,81 (1 H, m) 2,86 - 3,02 (1 H, m) 3,12 - 3,33 (3 H, m) 3,53 - 3,65 (1 H, m) 6,61 (1 H, d, J = 1,8 Hz) 6,79 - 6,91 (2 H, m) 7,08 (1 H, t, J = 7,8 Hz) 7,11 - 7,20 (2 H, m) 7,49 (1 H, d, J = 8,2 Hz) 8,29 (1 H, br s). Phổ khối (ESI) m/z = 473 [M + H]$^+$.

VÍ DỤ 63



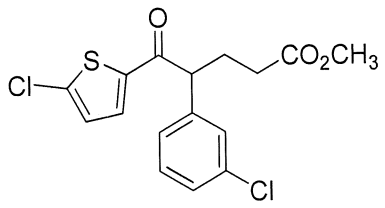
Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clothiophen-2-yl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Bước A. 2-(3-clophenyl)-1-(5-clothiophen-2-yl)etanon



Silicagel 60 (21g, 350mmol) được bổ sung vào bình đáy tròn loại dung tích 500ml và bình này được làm tăng nhiệt độ bằng súng sấy trong chân không cao trong 30 phút. Hệ thống này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và phospho pentoxit (8,75ml, 148mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 110°C (bể dầu) trong chân không cao trong 120 phút. Hỗn hợp này được cho để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Axit 3-clophenylaxetic (15,6g, 91mmol), 2-clothiophen (33,8ml, 366mmol) và DCE (50ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 4 giờ. Phân tích LCMS cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cho để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng ete (300ml) và lọc. Dung dịch hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được nghiền cùng với hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng đục. Nước cái hexan được cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh (SiO_2, građien rửa giải 0% đến 30% EtOAc/Hex) tạo ra mẻ khác của hợp chất nêu ở đề mục ở dạng rắn màu vàng nhạt. Phổ khối (ESI) m/z = 271 (M+1).

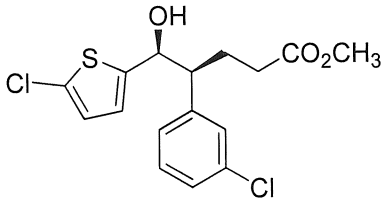
Bước B. *rac*. Metyl 4-(3-clophenyl)-5-(5-clothiophen-2-yl)-5-oxopentanoat



1,8-điazabixyclo[5.4.0]undec-7-en (4,05ml, 27,1mmol) trong DCM (10ml) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa 7,35g (27,1mmol) 2-(3-clophenyl)-1-(5-clothiophen-2-yl)etanon (theo Ví dụ 63, Bước A) và axit acrylic metyl este (2,81ml, 31,2mmol) trong DCM (60ml) ở 0°C trong 20 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ môi trường. Sau khi được khuấy ở 25°C trong hai ngày, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM và rửa bằng dung dịch HCl 2N, nước và dung dịch nước NaCl bão hòa. Chiết phẩm hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4. Dung

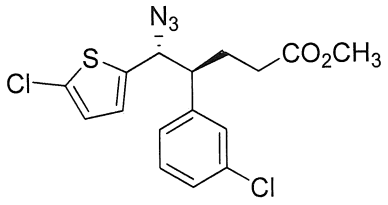
dịch này được lọc và cô trong chân không để tạo ra nguyên liệu thô này ở dạng dầu màu vàng nhạt. Nguyên liệu thô này được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước (220g), rửa giải bằng građien 0% đến 30% EtOAc trong hexan, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu màu vàng nhạt. Phổ khối (ESI) m/z = 357 (M+1).

Bước C. *rac* (4S, 5S)(4R, 5R) metyl 4-(3-clophenyl)-5-(5-clothiophen-2-yl)-5-hyđroxypentanoat



Natri borohyđrat (0,809ml, 22,95mmol) từng phần ở 0°C được bổ sung vào dung dịch chứa 8,20g (22,95mmol) metyl 4-(3-clophenyl)-5-(5-clothiophen-2-yl)-5-oxopentanoat (theo Ví dụ 63, Bước B) trong MeOH (100ml). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Phân tích LCMS cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Nước đá được bổ sung vào để dừng phản ứng. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ hầu hết MeOH. Phần cặn được chiết bằng DCM (3 X 100ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh (TLC, SiO_2, građien rửa giải 20% đến 30% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu không màu.

Bước D. *rac*. (4S,5R)(4R, 5S)-metyl-5-azido-4-(3-clophenyl)-5-(5-clothiophen-2-yl) pentanoat

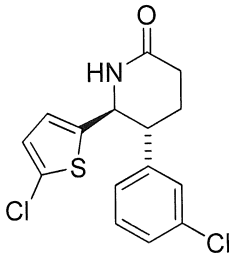


1,8-điazabixyclo[5.4.0]undec-7-en (0,639ml, 4,27mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1,18g (3,28mmol) triệt quang (4S, 5S)(4R, 5R)-metyl 4-(3-clophenyl)-5-(5-clothiophen-2-yl)-5-hyđroxypentanoat (theo Ví dụ 63, Bước C) trong toluen (10ml) trong 5 phút ở 0°C và khuấy. Điphenylphosphoryl azit (0,852ml, 3,94mmol)

được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch nêu trên trong khoảng thời gian 8 phút. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C đến nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ và theo dõi theo phương pháp phân tích LCMS. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng (dung dịch nước NH_4Cl bão hòa), chiết (3 x EtOAc), và rửa (2 x dung dịch nước NaCl bão hòa). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô này được hòa tan trong lượng nhỏ DCM để sắc ký. Chất liệu không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc và dung dịch được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước Redi-Sep (40g), rửa giải bằng građien 0% đến 60% EtOAc trong hexan, để tạo ra hợp chất triệt quang nêu ở đề mục này ở dạng dầu không màu.

Phổ khối (ESI) m/z = 406 (M+23).

Bước E. (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clothiophen-2-yl)piperiđin-2-on



Trimetylphosphin, 1,0M dung dịch trong tetrahyđrofuran (24,36ml, 24,36mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 7,8g (20,3mmol) triệt quang (4S,5R)(4R, 5S)-metyl 5-azido-4-(3-clophenyl)-5-(5-clothiophen-2-yl)pentanoat (theo Ví dụ 63, Bước D) trong THF/H_2O (4/1, 75ml). Sau khi được khuấy trong 1 giờ ở 23°C, phân tích LCMS cho thấy rằng phản ứng đã hoàn thành. Hầu hết THF được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được kiềm hóa (2M LiOH lạnh băng) và sản phẩm được chiết (3 × DCM) và rửa (2 × dung dịch nước NaCl bão hòa). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hỗn hợp thô gồm các amin ở dạng rắn màu vàng.

Amin thô điều chế được như trên được hòa tan trong MeOH/dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (theo tỷ lệ 4/1, 60ml, nồng độ = 0,04 M) và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 3 giờ. Sau khi phân tích LCMS cho thấy phản ứng đã hoàn thành, lượng dư dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, phần cặn được pha loãng (nước), chiết (2 × 10% MeOH/DCM), và rửa (1 × dung dịch nước NaCl bão hòa). Các lớp hữu cơ kết

hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô nêu ở đều mục này.

Nguyên liệu thô được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói trước (220g), rửa giải bằng gradien 20% đến 100% EtOAc trong CH_2Cl_2, để tạo ra hợp chất triệt quang nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

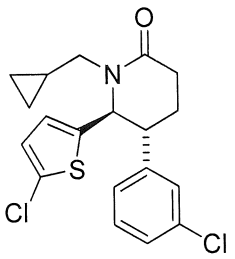
Từng chất đồng phân đối ảnh của chất triệt quang (5R,6S)(5S, 6R)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clothiophen-2-yl)piperiđin-2-on được phân tách bởi SFC không đối xứng trên cột Chiralcel AS-H loại 250 x 30mm với tốc độ 50 g/phút MeOH(+ 20mM NH_3) + 50g/phút CO_2 trên Thar 350 SFC (do Thar Technologies, Inc., Pittsburg, PA cung cấp). Áp suất đầu ra = 100 bar; nhiệt độ = 46°C; bước sóng = 245nm. Thời gian thực hiện = 20 phút.; thời gian của chu trình = 17 phút. Hợp chất nêu ở đề mục (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clothiophen-2-yl)piperiđin-2-on thu được ở dạng chất đồng phân rửa giải nhanh hơn.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,18 - 7,24 (2 H, m), 7,10 (1 H, m), 6,93 - 6,95 (1 H, m) 6,23 (1 H, d, *J* = 4 Hz), 6,42 (1 H, d, *J* = 4 Hz), 6,09 (1 H, s), 4,73 (1 H, d, *J* = 8 Hz), 2,87 - 2,94 (1 H, m), 2,60 - 2,65 (2 H, m), 2,05 - 2,25 (2 H, m); Phổ khối (ESI) m/z = 326 (M+1); $[\alpha]_D$ = + 165,8 (T = 24,7°C, nồng độ = 0,104, $CHCl_3$)

Cũng được điều chế theo phương pháp nêu trên là chất đồng phân đối ảnh của hợp chất nêu ở đề mục này, (5S,6R)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clothiophen-2-yl)piperiđin-2-on ở dạng chất đồng phân rửa giải chậm hơn.

$[\alpha]_D$ = - 158 (T = 24,8°C, nồng độ = 0,104, $CHCl_3$)

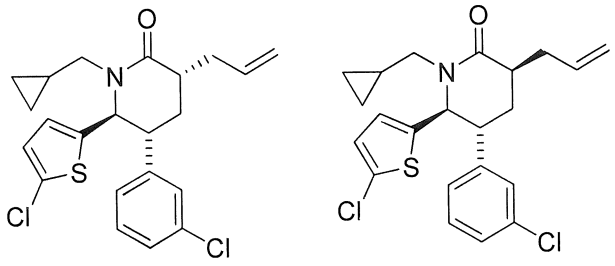
Bước F. *rac.* (5R,6S)(5S,6R)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clothiophen-2-yl)-1-(xyclopropyl-metyl)piperiđin-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5R,6S), (5S,6R)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clothiophen-2-yl)piperiđin-2-on triệt quang (theo Ví dụ 63, Bước E) như được bộc lộ trong Ví dụ 35, Bước A.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) α ppm 7,34 (1H, br s), 7,25 - 7,30 (2 H, m), 7,13 – 7,17 (1 H, m), 6,74 (1 H, d, *J* = 4 Hz), 6,56 (1 H, d, *J* = 4 Hz), 5,06 (1 H, d, *J* = 4 Hz), 4,13 – 4,19 (1H, m), 3,19 – 3,23 (1 H, m), 2,46 – 2,60 (3H, m), 2,23 - 2,29 (1 H, m), 2,01 - 2,10 (1 H, m), 1,05 – 1,13 (1 H, m), 0,59 – 0,66 (1 H, m), 0,49 – 0,56 (1 H, m), 0,27 – 0,33 (1 H, m), 0,18 – 0,24 (1 H, m). Phổ khối (ESI) m/z = 380 (M+1).

Bước G. (3R,5R,6S) (3S,5S,6R)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)piperiđin-2-on và (3S,5R,6S) (3R,5S,6R)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)piperiđin-2-on



Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ ((5R, 6S)(5S, 6R)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clothiophen-2-yl)-1-(xyclopropylmetyl)piperiđin-2-on triệt quang (theo Ví dụ 63, Bước F) như được bộc lộ trong Ví dụ 1, Bước G và thu được ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể. Từng chất đồng phân lập thể triệt quang được phân tách theo phương pháp sắc ký trên silicagel.

Hợp chất nêu ở đề mục này (3R,5R,6S) (3S,5S,6R)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)piperiđin-2-on thu được ở dạng chất đồng phân rửa giải nhanh hơn (chất đồng phân kém phân cực hơn) theo phương pháp sắc ký trên silicagel.

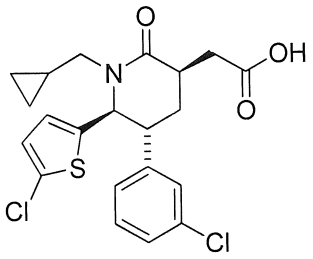
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,16 - 7,23 (2 H, m), 7,10 – 7,12 (1 H, m), 6,60 (1 H, d, *J* = 4 Hz), 6,32 (1 H, d, *J* = 4 Hz), 5,75 – 5,84 (1H, m), 5,05 – 5,12 (2 H, m), 4,76 (1 h, d, *J* = 8 Hz), 3,98 – 4,03 (1 H, m), 3,04 – 3,10 (1 H, m), 2,75 – 2,81 (1 H, m), 2,51 – 2,63 (2H, m), 2,35 - 2,42 (1 H, m), 2,05 - 2,11 (1 H, m), 1,89 – 1,99 (1

H, m), 0,88 – 0,98 (1 H, m), 0,49 – 0,56 (1 H, m), 0,39 – 0,46 (1 H, m), 0,19 – 0,25 (1 H, m), 0,07 -0,13 (1 H, m). Phổ khối (ESI) m/z = 420 (M+1).

Hợp chất nêu ở đề mục (3S,5R,6S) (3R,5S,6R)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)piperiđin-2-on thu được ở dạng chất đồng phân rửa giải chậm hơn theo phương pháp sắc ký trên silicagel.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,42 (1 H, br s) 726 - 7,31 (1 H, m), 7,19 - 7,23 (1 H, m),6,79 (1 H, d, *J* = 4 Hz), 6,60 (1 H, d, *J* = 4 Hz), 5,70 – 5,80 (1H, m), 5,06 – 5,15 (3 H, m), 4,18 – 4,23 (1 H, m), 3,26 – 3,29 (1 H, m), 2,62 – 2,68 (1 H, m), 2,41 – 2,51 (2H, m), 2,31 - 2,38 (1 H, m), 2,15 - 2,22 (1 H, m), 1,92 – 1,98 (1 H, m), 1,11 – 1,21 (1 H, m), 0,63 – 0,69 (1 H, m), 0,54 – 0,60 (1 H, m), 0,24 – 0,34 (2 H, m). Phổ khối (ESI) m/z = 420 (M+1).

Bước H. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clothiophen-2-yl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

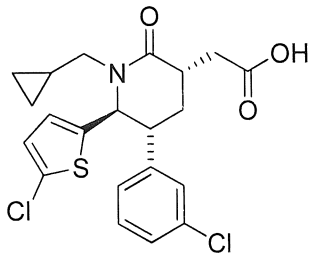


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ triệt quang (3R,5R,6S)(3S,5S,6R)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 63, Bước G) như được bộc lộ trong Ví dụ 1, Bước H và được phân giải theo phương pháp SFC không đối xứng trên cột CHRALCEL® OJ (do Daicel, Fort Lee, NJ cung cấp). Hợp chất này thu được ở dạng chất đồng phân rửa giải chậm hơn.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,45 (1 H, br s) 7,31 - 7,34 (2 H, m), 7,23 - 7,35 (1 H, m),6,84 (1 H, d, *J* = 4 Hz), 6,74 (1 H, d, *J* = 4 Hz), 5,27 (1 H, br s), 4,22 – 4,27 (1 H, m), 3,33 (1 H, br s), 2,76 – 2,84 (1 H, m), 2,52 – 2,63 (3H, m), 2,31 - 2,36 (1 H, m), 1,96 – 2,02 (1 H, m), 1,15 – 1,24 (1 H, m), 0,71 – 0,77 (1 H, m), 0,60 – 0,67 (1 H, m), 0,34 – 0,40 (1 H, m), 0,27 -0,33 (1 H, m). Phổ khối (ESI) m/z = 438 (M+1).

VÍ DỤ 64

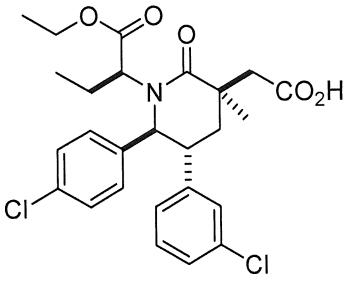
Axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clothiophen-2-yl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3R,5R,6S)(3S,5S,6R)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)piperiđin-2-on triệt quang (theo Ví dụ 63, Bước G) như được bộc lộ trong Ví dụ 1, Bước H và được phân giải theo phương pháp SFC không đối xứng trên cột AD. Hợp chất này thu được ở dạng chất đồng phân rửa giải chậm hơn trên cột AD CHIRALCEL® (do Daicel, Fort Lee, NJ cung cấp).

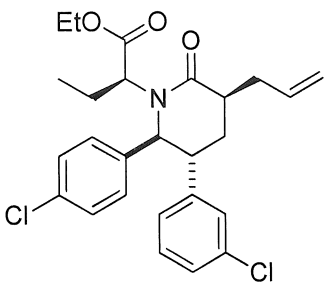
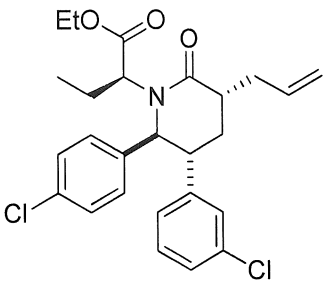
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,17 - 7,24 (2 H, m), 7,09 – 7,10 (1 H, m), 6,90 – 6,92 (1H, m), 6,62 (1 H, d, *J* = 4 Hz), 6,35 (1 H, d, *J* = 4 Hz), 4,80 (1 H, d, *J* = 12 Hz), 3,94 – 3,99 (1 H, m), 3,11 – 3,18 (1 H, m), 2,99 – 3,16 (1 H, m), 2,54 – 2,66 (2H, m), 2,09 - 2,22 (2 H, m), 0,87 – 0,98 (1 H, m), 0,50 – 0,57 (1 H, m), 0,40 – 0,47 (1 H, m), 0,18 – 0,24 (1 H, m), 0,07 -0,13 (1 H, m). Phổ khối (ESI) m/z = 438 (M+1).

VÍ DỤ 65



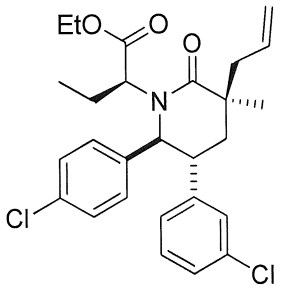
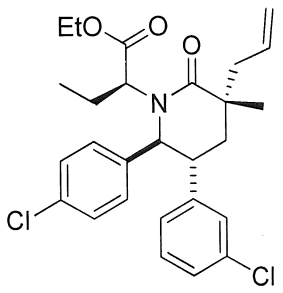
Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-etoxy-1-oxobutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Bước A. (S)-etyl 2-((3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoat và (S)-etyl 2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoat

Lithi bis(trimetylsilyl) amit (dung dịch chứa 1M trong THF; 875µl, 875µmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 362mg (833µmol) (S)-etyl 2-((2S,3R)-3-(3-clophenyl)-2-(4-clophenyl)-6-oxopiperiđin-1-yl)butanoat (theo Ví dụ 9, Bước A) và alyl bromua (87µl, 1000µmol) trong THF (3,30ml, 0,25M) ở -78°C. Sau khi được khuấy ở -78°C trong 3 giờ, hỗn hợp phản ứng này được tôi (dung dịch nước NH_4Cl bão hòa), chiết (2 × EtOAc). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp sắc ký (12g SiO_2, građien rửa giải 15% đến 20% EtOAc/Hex) tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể.

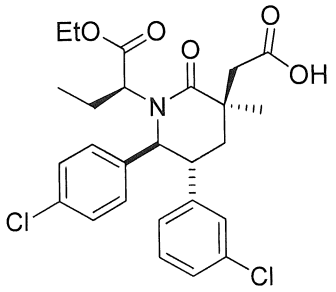
Bước B. (2S)-etyl 2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoat và (2S)-etyl 2-((3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoat

LHMDS (dung dịch 1,0M trong THF; 4,17ml, 4,17mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 0,66g (1,39mmol) (S)-etyl 2-((5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoat (theo Ví dụ 65, Bước A; hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang) và iođometan (0,592g, 4,17mmol) trong 15ml THF ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi được khuấy trong 12 giờ, hỗn hợp phản ứng này được tôi (dung dịch nước NH_4Cl bão hòa), chiết (2 × EtOAc). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp sắc ký lỏng cao

áp điều chế đảo pha (GeminiTM Prep C18 5□m cột, do Phenomenex, Torrance, CA cung cấp; chất rửa giải: građien rửa giải 10% đến 90% axetonitril + 0,1% dung dịch nước TFA + 0,1% TFA) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể.

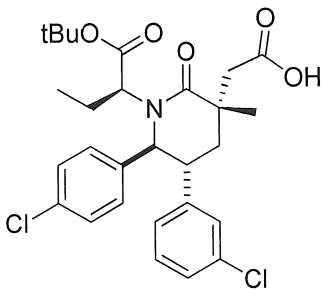
Bước D. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-etoxy-1-oxobutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Natri periođat (0,490g, 2,29mmol), tiếp theo ruteni(III) clorua hyđrat (0,013g, 0,057mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy nhanh chứa 0,28g (0,573mmol) (2S)-etyl 2-((5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl) butanoat (theo Ví dụ 65, Bước B; hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang) trong H_2O/CCl_4/MeCN (4,0/2,0/2,0, 8,0ml). Sau khi được khuấy kỹ trong 12 giờ, hỗn hợp phản ứng này được axit hóa (dung dịch axit xitric 10%) và pha loãng bằng EtOAc. Nguyên liệu này không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc thông qua đệm Celite® (do J.T. Baker, Phillipsberg, NJ cung cấp, điatomit). Dịch lọc được chiết (2 × EtOAc). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột GeminiTM Prep C18 5□m, do Phenomenex, Torrance, CA cung cấp; chất rửa giải: 10% đến 90% axetonitril + 0,1% dung dịch nước TFA + 0,1% TFA, građien rửa giải) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất đồng phân rửa giải ra đầu tiên ở dạng bột màu trắng.

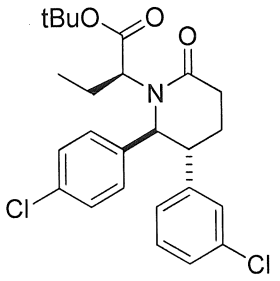
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,59 (t, *J*=7,6 Hz, 3 H), 1,28 (t, *J*=7,2 Hz, 3 H), 1,44 (s, 3 H), 1,50 - 1,64 (m, 1 H), 2,10 - 2,19 (m, 1 H), 2,19 - 2,37 (m, 2 H), 2,86 (q, *J*=14,5 Hz, 2 H), 3,19 - 3,35 (m, 2 H), 4,11 - 4,27 (m, 2 H), 4,58 (d, *J*=10,5 Hz, 1 H), 6,77 (m, 1 H) 6,93 - 7,05 (m, 3 H) 7,05 - 7,17 (m, 2 H) 7,20 - 7,33 (m, 2 H); MS (ESI) 506,2 $[M+H]^+$. 504,1 $[M-H]^-$.

VÍ DỤ 66



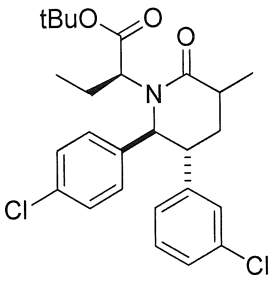
Axit 2-((3S,5R,6S)-1-((S)-1-tert-butoxy-1-oxobutan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic:

Bước A. (S)-tert-butyl 2-((2S,3R)-3-(3-clophenyl)-2-(4-clophenyl)-6-oxopiperiđin-1-yl)butanoat



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 9, Bước A, thay thế etyl 2-bromobutanoat bằng *t*-butyl 2-bromobutanoat. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (30% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là thành phần rửa giải ra nhanh hơn ở dạng bọt màu trắng.

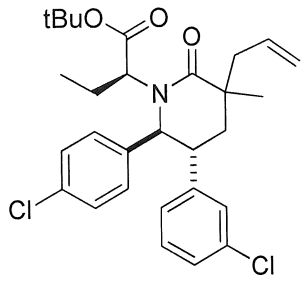
Bước B. (2S)-tert-butyl 2-((2S,3R)-3-(3-clophenyl)-2-(4-clophenyl)-5-metyl-6-oxopiperiđin-1-yl)butanoat



Lithi bis(trimetylsilyl)amit, (dung dịch chứa 1M trong THF; 26,6ml, 26,6mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 11,2g (24,2mmol) (*S*)-*tert*-butyl 2-((2S,3R)-3-(3-clophenyl)-2-(4-clophenyl)-6-oxopiperiđin-1-yl)butanoat (theo Ví dụ 66, Bước A) và iođometan (1,813ml, 29,1mmol) trong THF (120,0ml) ở -78°C. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng, sau đó tôi (dung dịch nước NH_4Cl bão hòa) và

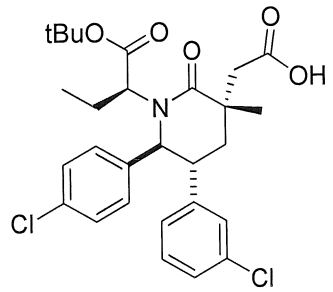
chiết (2 × EtOAc). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng građien 10% đến 30% EtOAc trong hexan, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể.

Bước C. (2S)-tert-butyl 2-((5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoat



LHMDS, (dung dịch 1,0M trong THF; 64,2ml, 64,2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 10,2g (21,4mmol) (2S)-*tert*-butyl 2-((2S,3R)-3-(3-clophenyl)-2-(4-clophenyl)-5-metyl-6-oxopiperiđin-1-yl)butanoat (theo Ví dụ 66, Bước B, hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang) và alyl bromua (7,24ml, 86mmol) trong THF (210ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 50°C trong 3 giờ. Dung dịch nước NH_4Cl bão hòa được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng CH_2Cl_2. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký, rửa giải bằng građien 0% đến 20% EtOAc trong hexan, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể ở C-3.

Bước D. Axit 2-((3S,5R,6S)-1-((S)-1-tert-butoxy-1-oxobutan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clo phenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

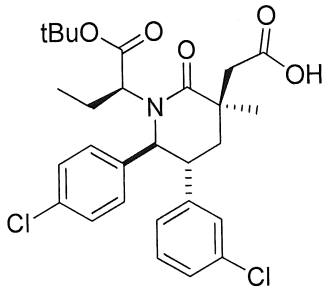


(2S)-*tert*-butyl 2-((5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoat (theo Ví dụ 66, Bước C, hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang) được chuyển hóa thành axit theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 65, Bước D. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột GeminiTM Prep C18 5□m, do Phenomenex, Torrance, CA cung cấp; chất rửa giải: građien rửa giải 10% đến 90% axetonitril + 0,1% dung dịch nước TFA + 0,1% TFA) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất đồng phân rửa giải ra đầu tiền.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,54 (t, *J*=7,5 Hz, 3 H), 1,41 - 1,55 (m, 14 H), 2,07 - 2,17 (m, 1 H), 2,25 (d, *J*=13,5 Hz, 1 H), 2,28 - 2,42 (m, 1 H), 2,81 (d, *J*=15,4 Hz, 1 H), 2,93 - 3,03 (m, 2 H), 3,24 (ddd, *J*=13,3, 10,5, 3,1 Hz, 1 H), 4,58 (d, *J*=10,5 Hz, 1 H), 6,76 (m, 1 H) 6,97 - 7,06 (m, 3 H) 7,08 - 7,20 (m, 2 H) 7,25 (s, 2 H); MS (ESI) 534,1 $[M+H]^+$. 532,0 $[M-H]^-$.

Rửa giải tiếp tạo ra Ví dụ 67.

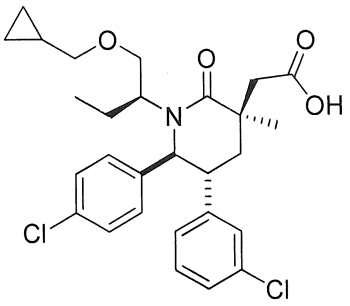
VÍ DỤ 67



Axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-tert-butoxy-1-oxobutan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

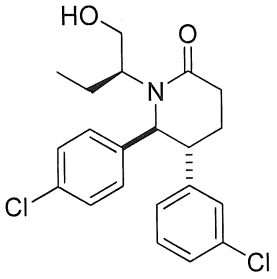
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 1,00 (t, *J*=7,5 Hz, 3 H), 1,43 (s, 9 H), 1,50 (s, 3 H), 1,93 - 2,27 (m, 4 H), 2,79 (d, *J*=15,3 Hz, 1 H), 3,04 (d, *J*=15,5 Hz, 1 H), 3,15 - 3,29 (m, 2 H), 4,52 (d, *J*=10,4 Hz, 1 H), 6,68 - 6,78 (m, 1 H), 6,90 - 6,98 (m, 1 H), 7,05 - 7,29 (m, 6 H); MS (ESI) 534,1 $[M+H]^+$. 532,0 $[M-H]^-$.

VÍ DỤ 68



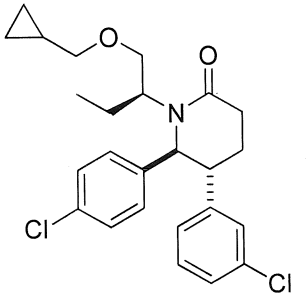
Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(xyclopropylmetoxy)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Bước A. (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)piperiđin-2-on



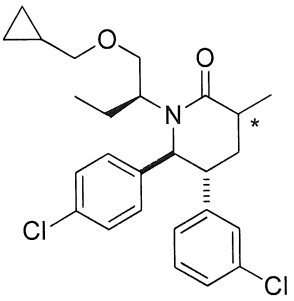
Lithi tetrahyđroborat (0,334g, 13,81mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3g (6,9mmol) (S)-etyl 2-((2S,3R)-3-(3-clophenyl)-2-(4-clophenyl)-6-oxopiperiđin-1-yl)butanoat (theo Ví dụ 9, Bước A) trong 45ml Et_2O ở 0°C. Sau khi được khuấy ở 0°C trong 50 phút, hỗn hợp phản ứng này được tôi (dung dịch axit xitric 10% lạnh băng) và chiết (2 × EtOAc). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: građien rửa giải 30% đến 60% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước B. (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(xyclopropylmetoxy)butan-2-yl)piperiđin-2-on



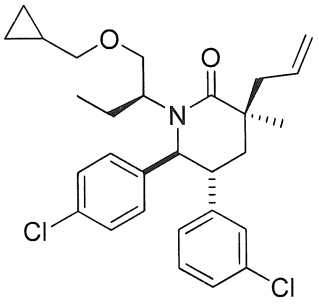
Natri t-butoxit (0,544g, 5,66mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1,48g (3,77mmol) (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 68, Bước A) và bromometylxyclopropan (0,828ml, 7,54mmol) trong DMF (20ml) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 2 giờ và sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. phản ứng được làm nguội bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: građien rửa giải 20% đến 40% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu không màu.

Bước C. (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(xyclopropylmetoxy)butan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



Lithi bis(trimetylsilyl) amit (dung dịch chứa 1M trong THF, 0,8ml, 0,8mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 0,325g (0,73mmol) (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(xyclopropylmetoxy)butan-2-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 68, Bước B) và iođometan (0,055ml, 0,874mmol) trong THF (7,0ml) ở -78°C. Hỗn hợp phản ứng để ấm đến nhiệt độ trong phòng, sau đó được làm nguội bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô này được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng građien 10% đến 30% EtOAc trong hexan, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể C-3 như được biểu thị bởi *.

Bước D. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(xyclopropylmetoxy)butan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



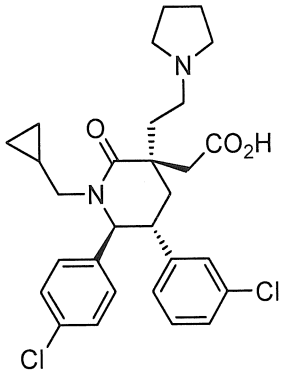
LHMDS, (dung dịch 1,0M trong THF, 1,3ml, 1,3mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 0,2g (0,434mmol) (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(xyclopropylmetoxy)butan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 68, Bước C, hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang) và alyl bromua (0,147ml, 1,737mmol) trong THF (5ml) ở nhiệt độ trong phòng. Để nó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 50°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và chiết bằng CH_2Cl_2. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô này được tinh chế theo phương pháp sắc ký, rửa giải bằng građien 0% đến 20% EtOAc trong hexan, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu không màu.

Bước E. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(xyclopropylmetoxy)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

(3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(xyclopropylmetoxy)butan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 68, Bước E) được chuyển hóa thành axit theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 1, Bước H, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

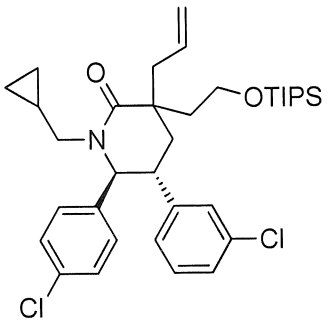
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,20 - 0,33 (m, 2 H), 0,51 (t, *J*=7,5 Hz, 3 H), 0,57 - 0,70 (m, 2 H), 1,05 - 1,17 (m, 1 H), 1,44 (s, 3 H), 1,48 - 1,62 (m, 1 H), 1,82 - 1,95 (m, 1 H), 2,01 (dd, *J*=13,9, 3,3 Hz, 1 H), 2,20 (t, *J*=13,5 Hz, 1 H), 2,72 (d, *J*=15,1 Hz, 1 H), 2,95 - 3,12 (m, 3 H), 3,24 - 3,40 (m, 3 H), 3,95 (t, *J*=9,8 Hz, 1 H), 4,69 (d, *J*=10,0 Hz, 1 H), 6,72 - 6,80 (m, 1 H), 6,94 - 7,07 (m, 3 H), 7,07 - 7,21 (m, 2 H), 7,25 (d, *J*=8,61 Hz, 2 H);

VÍ DỤ 69



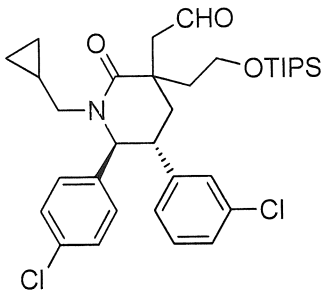
Axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxo-3-(2-(pyroliđin-1-yl)etyl)piperiđin-3-yl)axetic

Bước A. (5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-3-(2-(triisopropylsilyloxy)etyl)piperiđin-2-on



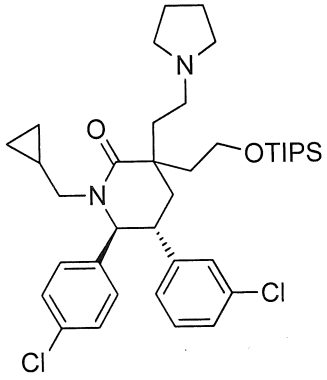
54,5ml (54,5mmol) dung dịch chứa 1M lithi bis(trimetylsilyl)amit trong THF được bổ sung từ từ qua xiranh trong thời gian 6 phút vào dung dịch chứa 3,70g (8,9mmol) hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang C-3 của (5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)piperiđin-2-onoxopentanoat (theo Ví dụ 35, Bước B) và 20,7g (63mmol) (2-iođoetoxy)triisopropylsilan trong THF khô đã được khử khí (60ml). Sau 10 phút, dung dịch màu da cam được làm ấm đến 40°C và khuấy trong 2,25 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, làm nguội bằng bão hòa trong nước amoni clorua, và chiết bằng EtOAc (3X). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (građien rửa giải 2% đến 25% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hỗn hợp gồm các epime C-3) ở dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước B. 2-((5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxo-3-(2-(triisopropylsilyloxy)etyl)piperiđin-3-yl)axetalđehyt



Lượng xúc tác osmi tetroxit được bổ sung vào dung dịch chứa 1,28g (2,08mmol) (5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-3-(2-(triisopropylsilyloxy)etyl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 69, Bước A, hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang) trong THF (50ml) và nước (17,5ml). Sau 25 phút, 1,34g (6,25mmol) natri periođat được bổ sung vào. Huyền phù đặc màu nâu nhạt thu được được khuấy trong 19 giờ và sau đó được lọc qua bộ lọc bằng thủy tinh xốp. Dịch lọc được cô một phần dưới áp suất giảm, sau đó được pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat (2X). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng bão hòa trong nước natri thiosulfat và tiếp đó là dung dịch nước natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng thô (hỗn hợp gồm các epime C-3) được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

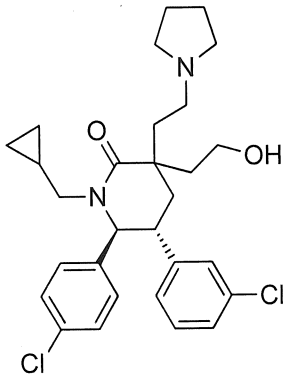
Bước C. Quy trình tổng hợp (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-3-(2-(pyroliđin-1-yl)etyl)-3-(2-(triisopropylsilyloxy)etyl)piperiđin-2-on



Hỗn hợp gồm 1,02g (1,66mmol) 2-((5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxo-3-(2-(triisopropylsilyloxy)etyl)piperiđin-3-yl)axetalđehyt thô (theo Ví dụ 69, Bước B, hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang), 0,55ml (6,6mmol) pyroliđin, 880mg (4,15mmol) natri triaxetoxyborohyđrua và 285µl (4,98mmol) axit axetic được tạo huyền phù trong hỗn hợp gồm 1,2-đicloetan (36ml)

và DMF (12ml). Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 giờ, thì hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và chiết bằng DCM (3X). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng thô (hỗn hợp gồm các epime C-3) được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Bước D. (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-3-(2-hyđroxyetyl)-3-(2-(pyroliđin-1-yl)etyl)piperiđin-2-on



8,3ml (8,3mmol) dung dịch chứa 1M TBAF trong THF được bổ sung vào dung dịch làm lạnh bằng nước đá chứa 1,12g (1,66mmol) (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-3-(2-(pyroliđin-1-yl)etyl)-3-(2-(triisopropylsilyloxy)etyl)piperiđin-2-on thô (theo Ví dụ 69, Bước C, hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang) trong THF (55ml). Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng nước và chiết bằng EtOAc (3X). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), và cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (građien rửa giải 3% đến 30% MeOH/DCM) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hỗn hợp gồm các epime C-3) ở dạng dầu màu vàng nhạt.

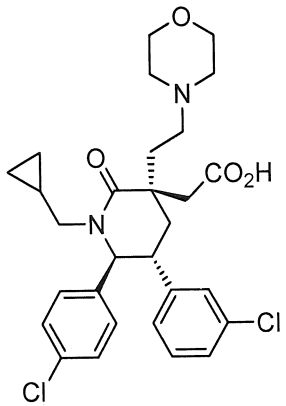
Bước E. Axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxo-3-(2-(pyroliđin-1-yl)etyl)piperiđin-3-yl)axetic

Dung dịch đã được làm lạnh bằng nước đá chứa 2,05g (20,5mmol) crom(VI) oxit trong nước (4ml) được xử lý bằng 1,75ml (32,7mmol) axit sulfuric qua xiranh. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước bổ sung (4ml) và bảo quản ở 0°C trước khi sử dụng. Trong một bình riêng rẽ, 105mg (0,21mmol) (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-3-(2-hyđroxyetyl)-3-(2-(pyroliđin-1-

yl)etyl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 69, Bước D, hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang) được hòa tan trong axeton (20ml) và sau đó được xử lý bằng chất phản ứng Jones (xem trên đây) từ từ thông qua pipet ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, dung dịch màu đỏ sẫm thu được được đun nóng ở 55°C trong 17,5 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm, sau đó được pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat (4X). Các lớp hữu cơ được để trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (cột C_{18} OBD 10µm điều chế Sunfire (do Waters, Milford, MA cung cấp), građien rửa giải 40% MeCN trong nước đến 55% MeCN trong nước trong khoảng thời gian 35 phút, khi cả hai dung môi chứa 0,1% TFA) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (chất đồng phân đối ảnh đơn lẻ) ở dạng rắn màu trắng. [Lưu ý rằng epime C-3 (3S) mong muốn là epime kém phân cực hơn và rửa giải ra khỏi epime thứ hai].

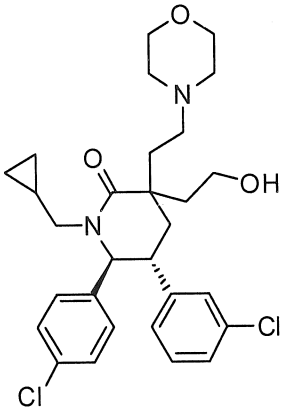
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 11,11 (1 H, br s), 7,18-7,24 (2 H, m), 7,08-7,18 (2 H, m), 6,99 (1 H, br s), 6,77-6,87 (3 H, m), 4,61 (1 H, dd, *J* = 10,1 Hz, 4,7 Hz), 3,72-3,86 (3 H, m), 3,61 (1 H, br s), 3,36 (1 H, br s), 3,13 (1 H, br s), 2,75-2,97 (4 H, m), 2,20-2,35 (2 H, m), 1,99-2,22 (7 H, m), 0,84 (1 H, br s), 0,36-0,54 (2 H, m), -0,05-0,13 (2 H, m). Phổ khối (ESI) m/z = 529 (M+1).

VÍ DỤ 70



Axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-3-(2-morpholinoetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Bước A. (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-3-(2-hyđroxyetyl)-3-(2-morpholinoetyl)piperiđin-2-on



Hỗn hợp gồm 94mg (0,15mmol) 2-((5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-2-oxo-3-(2-(triisopropylsilyloxy)etyl)piperiđin-3-yl)axetalđehyt thô (theo Ví dụ 69, Bước B, hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang), 66µl (0,76mmol) morpholin, 97mg (0,46mmol) natri triaxetoxyborohyđrua và 30µl (0,53mmol) axit axetic được tạo huyền phù trong hỗn hợp gồm 1,2-đicloetan (6ml) và DMF (2ml). Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 giờ, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và chiết bằng DCM (3X). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột C_{18} OBD 10µm điều chế SunFire™ (do Waters, Milford, MA cung cấp), građien rửa giải 50% MeCN trong nước đến 90% MeCN trong nước trong khoảng thời gian 30 phút, khi cả hai dung môi chứa 0,1% TFA) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hỗn hợp gồm các epime C-3) cùng với TIPS ete tương ứng (hỗn hợp gồm các epime C-3) và trifloaxetat tương ứng (hỗn hợp gồm các epime C-3) ở dạng dầu không màu.

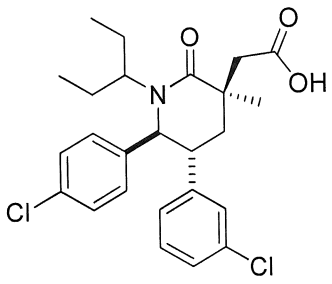
Hỗn hợp này được hòa tan trong THF (5ml) và xử lý bằng 0,76ml (0,76mmol) dung dịch chứa 1M TBAF trong THF. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 giờ, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng nước và chiết bằng EtOAc (3X). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), và cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (građien rửa giải 8% đến 35% MeOH/DCM) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hỗn hợp gồm các epime C-3) ở dạng rắn màu trắng.

Bước B. Axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-3-(2-morpholinoetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Dung dịch đã được làm lạnh bằng nước đá chứa 403mg (4,03mmol) crom(VI) oxit trong nước (1ml) được xử lý bằng 343µl (6,44mmol) axit sulfuric qua xiranh. Dung dịch này được pha loãng bằng nước bổ sung (1ml) và bảo quản ở 0°C trước khi sử dụng. Trong một bình riêng rẽ, (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-3-(2-hyđroxyetyl)-3-(2-morpholinoetyl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 70, Bước A, hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang) được hòa tan trong axeton (5ml) và sau đó được xử lý bằng chất phản ứng Jones (xem trên đây) từ từ thông qua pipet ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, dung dịch màu đỏ sẫm thu được được đun nóng ở 55°C trong 17 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm, sau đó được pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat (3X). Các lớp hữu cơ được để trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (cột C_{18} OBD 10µm điều chế SunFire™ (do Waters, Milford, MA cung cấp), građien rửa giải bằng 40% MeCN trong nước đến 60% MeCN trong nước trong khoảng thời gian 35 phút, trong đó cả hai dung môi chứa 0,1% TFA) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (chất đồng phân đối ảnh đơn lẻ) ở dạng rắn màu trắng. [Lưu ý rằng epime (3S) C-3 mong muốn là epime kém phân cực hơn và rửa giải ra khỏi chất thứ hai].

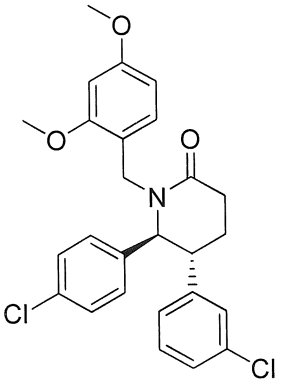
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12,05 (1 H, br s), 6,95-7,26 (5 H, m), 6,76-6,88 (3 H, m), 4,64 (1 H, d, J = 10,0 Hz), 4,23 (1 H, br s), 3,76-4,10 (5 H, m), 3,43-3,65 (2 H, m), 3,08-3,34 (2 H, m), 2,78-3,01 (3 H, m), 2,41-2,76 (2 H, m), 2,26-2,39 (2 H, m), 2,08-2,24 (2 H, m), 0,85 (1 H, br s), 0,33-0,55 (2 H, m), -0,10-0,15 (2 H, m). Phổ khối (ESI) m/z = 545 (M+1).

VÍ DỤ 71



Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic

Bước A. (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2,4-đimetoxybenzyl)piperiđin-2-on.

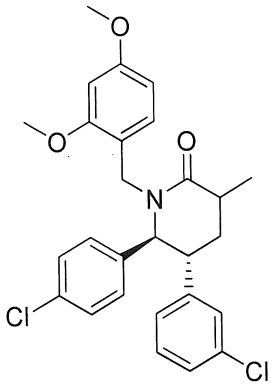


Thionyl clorua (116ml, 1586mmol) được bổ sung nhỏ giọt trong thời gian 1 giờ vào dung dịch đục chứa (2,4-đimetoxyphenyl)metanol (97,00g, 577mmol) và pyriđin (93ml, 1153mmol) trong Et_2O khan (1153ml) ở 0°C trong khí quyển nitơ bằng bộ phận khuấy cơ. Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng này được rót vào 2l nước đá và các lớp phân tách. Lớp nước được chiết bằng Et_2O (2 x 1l) và các chất hữu cơ được gom, rửa bằng nước đá (1,2 lit), hỗn hợp lạnh gồm dung dịch nước NaCl bão hòa/dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa theo tỷ lệ 5:1 (1,2l), làm khô ($MgSO_4$), lọc và hầu hết ete được loại bỏ trong chân không ở 12°C. Benzen (300ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được cô ở 12°C cho đến khi còn 100ml benzen để tạo ra dung dịch chứa 1-(clometyl)-2,4-đimetoxybenzen.

80g (250mmol) (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 1, Bước E) được bổ sung thành nhiều phần trong 20 phút vào hỗn hợp gồm NaH (19,98g, 500mmol) trong DMF khan (400ml) ở 0°C trong khí quyển nitơ. Sau khi bổ sung xong, bể nước đá được loại bỏ và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trước khi làm lạnh dung dịch này đến 0°C. Dung dịch chứa 1-(clometyl)-2,4-đimetoxybenzen (107g, 575mmol) trong benzen được bổ sung vào dung dịch đã được làm lạnh và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau 16 giờ, hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước đá (2l) và chiết bằng EtOAc (3 x 1l). Các chất hữu cơ được gom, rửa bằng nước (3 x 1l), dung dịch nước NaCl bão hòa (1l), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không để tạo ra dầu đặc màu vàng. Bước tinh chế trên cột Combiflash XL (sắc ký cột cực nhanh, do Teledyne Isco, Lincoln, NE cung cấp) bằng cách sử dụng bốn cột chứa 330g bó khối và một cột chứa 1,5kg và rửa giải bằng EtOAc/Hexan 35-40-45-50-55% tạo ra dầu màu vàng rất nhạt. Nó được hòa

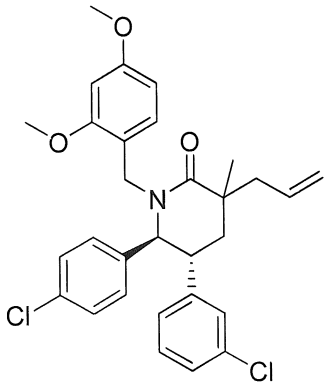
tan trong benzen và dung môi được loại bỏ trong chân không và làm khô trong chân không trong 2 ngày để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bọt màu trắng (105,8g, 90%).

Bước B. (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2,4-đimetoxybenzyl)-3-metylpiperiđin-2-on.



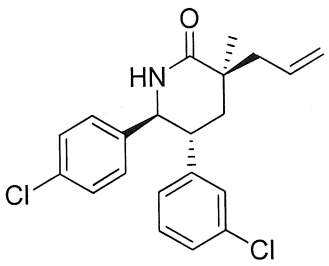
Dung dịch chứa (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2,4-đimetoxybenzyl) piperiđin-2-on (theo Ví dụ 71, Bước A) (140,34g, 298mmol) trong THF khan (994ml) được loại khí bằng cách sục argon thông qua dung dịch trong 20 phút trong khi nó được làm lạnh đến -78°C. Iođometan (23,32ml, 373mmol) được bổ sung vào, tiếp theo là bổ sung LHMDS (328ml, 328mmol) vào trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 15 phút ở -78°C và sau đó hỗn hợp phản ứng này được lấy ra khỏi bể làm lạnh và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng cách bổ sung dung dịch nước NH_4Cl bão hòa vào và các lớp phân tách. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 500ml) và các chất hữu cơ được gom, rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không để tạo ra dầu màu vàng. Tinh chế (được nạp ướt với lượng ít DCM) bằng cách sử dụng Combiflash Companion XL (sắc ký cột cực nhanh, do Teledyne Isco, Lincoln, NE cung cấp) với cột chứa 1,5kg SiO_2 và rửa giải bằng 4l của từng EtOAc/Hexan 15-20-25-30-35% tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu đặc màu vàng rất nhạt và hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang C-3 theo tỷ lệ 3,7:1.

Bước C. (5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2,4-đimetoxybenzyl)-3-metylpiperiđin-2-on.



Dung dịch chứa (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2,4-đimetoxybenzyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 71, Bước B, hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang C-3) (117,0g, 242mmol) trong THF khan (966ml) được loại khí bằng cách sục argon thông qua dung dịch trong 20 phút. Alyl bromua (105ml, 1208mmol) được bổ sung tiếp theo là bổ sung LHMDS (725ml, 725mmol) trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 40°C trong khí quyển argon trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và phản ứng được dừng bằng cách bổ sung dung dịch nước NH_4Cl bão hòa vào (500ml) và các lớp phân tách. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 1l) và các chất hữu cơ được gom, rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa (1l), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không để tạo ra dầu màu đỏ (180g). Bước tinh chế bằng cách sử dụng hệ thống Biotage (do Charlotte, NC cung cấp) bằng cột chứa 1,5kg SiO_2 và rửa giải bằng EtOAc/Hexan 10% đến 30% tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng rất nhạt ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang (3S):(3R) theo tỷ lệ 3,7:1.

Bước D. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on.

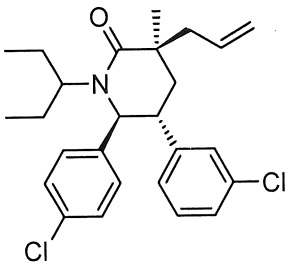


Dung dịch chứa (5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2,4-đimeto-xybenzyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 71, Bước C, hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang) (105,87g, 202mmol) trong TFA (778ml, 1,01E+04mmol) được đun nóng ở 50°C trong 2 giờ trước khi cô hỗn hợp phản ứng trong chân không. Phần

cặn được cho đồng sôi với hexan để loại bỏ toàn bộ TFA. Dầu màu tím đậm chứa một chút cặn được đưa vào lượng tối thiểu DCM, lọc và tùy ý rửa bằng DCM. Dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra dầu màu tím sẫm. Bước tinh chế (nạp ướt lượng tối thiểu DCM) bằng cách sử dụng Biotage Isolera (do Biotage, Charlotte, NC cung cấp) bằng cột chứa 1,5kg và rửa giải bằng EtOAc/Hexan 25% đến 40% tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,30 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 2,52 (dd, J = 13,7 và 7,1 Hz, 1H), 2,60 (dd, J = 13,7 và 7,8 Hz, 1H), 3,06 (m, 1H), 4,50 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,17 (m, 2H), 5,81 (br s, 1H), 5,86 (m, 1H), 6,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,12 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 2H). $[\ ]^{22}_D$ +182,2° (*c* 1,55, $CHCl_3$).

Bước E. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(pentan-3-yl)piperiđin-2-on



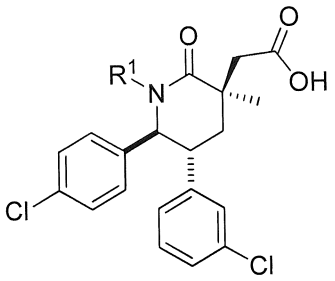
967mg (60% khối lượng trong dầu khoáng, 24,2mmol) natri hyđrua được bổ sung vào huyền phù chứa 1,81g (4,8mmol) (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 71, Bước D) trong 3-bromopentan (17,6ml). Huyền phù đặc màu trắng sữa tạo ra được đun nóng ở 120°C trong thời gian 20 giờ, và sau đó thêm 3-bromopentan (5,1ml) được bổ sung vào. Sau 24 giờ nữa ở 120°C, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và làm nguội bằng bão hòa trong nước amoni clorua. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3X) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (gradien rửa giải 2% đến 26% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

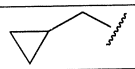
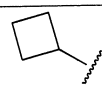
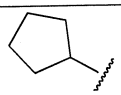
Bước F. Tổng hợp axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic

1,40g (6,53mmol) natri periođat tiếp theo là 44mg (0,20mmol) ruteni(III) clorua hyđrat được bổ sung vào dung dịch chứa 725mg (1,63mmol) (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(pentan-3-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 3, Bước A) trong hỗn hợp gồm axetonitril (4ml), carbon tetraclorua (4ml) và nước (5,9ml). Hỗn hợp hai pha màu nâu thẫm được khuấy kỹ ở nhiệt độ trong phòng trong 21 giờ, và sau đó được axit hóa bằng dung dịch HCl 1N. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc và lọc qua đệm Celite® (do J.T. Baker, Phillipsberg, NJ cung cấp, điatomit). Sau khi lọc, các lớp được phân tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (1X). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng bão hòa trong nước natri clorua (1X), sau đó được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (građien rửa giải 0% đến 25% MeOH/DCM) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,06-7,27 (5 H, m), 6,90-7,01 (2 H, m), 6,68 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 4,34 (1 H, d, J = 10,4 Hz), 3,00-3,15 (2 H, m), 2,63-2,79 (2 H, m), 2,15-2,27 (1 H, m), 1,85-2,03 (3 H, m), 1,51 (s, 3 H), 1,38-1,51 (2 H, m), 0,95 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 0,50 (3 H, t, J = 7,4 Hz). Phổ khối (ESI) m/z = 462 (M+1).

Các hợp chất theo các Ví dụ 72 đến 75 được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 71, thay thế 3-bromopentan ở bước E bằng lượng thích hợp alkylhalogenua.



Ví dụ	R^1
72	
73	
74	
75	

VÍ DỤ 72

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopropylmetyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,29 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,12 – 7,24 (3 H, m), 6,90 (2 H, d, J = 8,6 Hz), 6,88 – 6,82 (1 H, m), 4,80 (1 H, d, *J* = 8,4 Hz), 4,02 (1 H, dd, *J* = 14,1, 6,8 Hz), 3,11 – 3,03 (1 H, m), 2,98 (1 H, d, *J* = 15,5 Hz), 2,68 (1 H, d, *J* = 15,5 Hz), 2,37 (1 H, dd, *J* = 14,1, 7,4 Hz), 2,23 – 2,14 (1 H, m), 2,13 – 2,05 (1 H, m), 1,39 (3 H, s), 1,03 – 0,94 (1 H, m), 0,62 – 0. 46 (2 H, m), 0,23 – 0,08 (1 H, m); MS (ESI) 446,0 $[M + H]^+$, 444,1 $[M - H]^-$.

VÍ DỤ 73

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,27 (2 H, d, *J* = 7,8 Hz), 7,14 – 7,20 (2 H, m), 7,02 (1 H, s), 6,97 (2 H, d, *J* = 7,8 Hz), 6,75 (1 H, d, *J* = 7,6 Hz), 4,49 (1 H, d, *J* = 9,0 Hz), 3,45 (1 H, m), 3,08 (1 H, m), 2,98 (1 H, d, *J* = 15,2 Hz), 2,77 (1 H, d, *J* = 15,2 Hz), 2,08 (2 H, m), 1,38 (3 H, s), 1,24 (6 H, t, *J* = 6,7 Hz); MS (ESI) 434,0 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 74

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-xyclobutyl-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

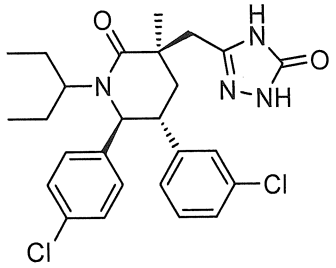
1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,15-7,26 (3 H, m), 7,17 (1 H, m), 7,04 (1 H, s), 6,65-6,79 (3 H, m), 4,65 (1 H, d, *J* = 8,8 Hz), 3,85 (1 H, m), 3,05 (1 H, d, *J* = 15,8 Hz), 2,85 (1 H, m), 2,60 (1 H, d, *J* = 15,8 Hz), 2,45 (1 H, m), 2,20 (1 H, m), 1,90-2,2,20 (2 H, m), 1,65 (1 H, m), 1,42-1,55 (3 H, m), 1,42 (3 H, s); MS (ESI) 446,0 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 75

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-xyclopentyl-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

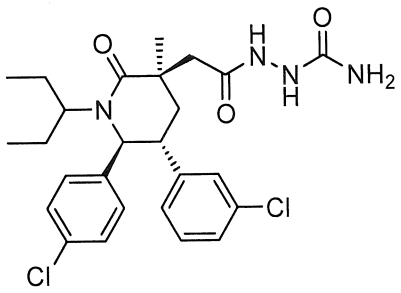
1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,28 (2 H, d, *J* = 8,3 Hz), 7,14 – 7,25 (2 H, m), 7,06 (1 H, s), 6,93 (2 H, d, *J* = 8,3 Hz), 6,80 (1 H, d, *J* = 7,6 Hz), 4,63 (1 H, d, *J* = 8,1 Hz), 3,40 (1 H, m), 3,03 (1 H, d, *J* = 15,7 Hz), 3,02 (1 H, m), 2,62 (1 H, d, *J* = 15,7 Hz), 1,75-2,13 (7 H, m), 1,26-1,45 (3 H, m), 1,33 (3 H, s); MS (ESI) 460,1 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 76



(3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-3-((5-oxo-4,5-đihyđro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)-1-(pentan-3-yl)piperiđin-2-on

Bước A. 2-(2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetyl)hyđrazincarboxamit



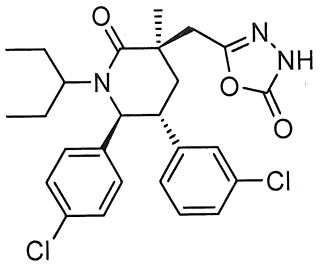
0,58ml (4,15mmol) trietylamin được bổ sung vào dung dịch chứa 320mg (0,69mmol) axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic (theo Ví dụ 71, Bước F) và 921mg (2,42mmol) HOBt trong DMF (13ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút, 270mg (2,42mmol) semicarbazit hyđroclorua được bổ sung vào. Dung dịch màu đỏ sẫm thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2,5 giờ, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (cột Sunfire™ Prep C_{18} OBD 10µm (do Waters, Milford, MA cung cấp), građien rửa giải 40% MeCN trong nước đến 90% MeCN trong nước trong khoảng thời gian 30 phút, khi cả hai dung môi chứa 0,1% TFA) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu vàng nhạt.

Bước B. (3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-3-((5-oxo-4,5-đihyđro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)-1-(pentan-3-yl)piperiđin-2-on

259mg (0,50mmol) 2-(2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetyl)hyđrazincarboxamit (theo Ví dụ 76, Bước A) được tạo huyền phù trong dung dịch nước natri hyđroxit 2N (16ml) và làm tăng nhiệt độ khi hồi lưu trong 3,25 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được axit hóa bằng dung dịch HCl đậm đặc cho đến có tính axit mạnh và sau đó được chiết bằng EtOAc (3X). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (cột C_{18} OBD 10µm điều chế Sunfire™ (do Waters, Milford, MA cung cấp), građien rửa giải 40% MeCN trong nước đến 75% MeCN trong nước trong khoảng thời gian 30 phút, khi cả hai dung môi chứa 0,1% TFA) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,36 (1 H, br s), 9,35 (1 H, br s), 7,20-7,27 (3 H, m), 7,05-7,17 (2 H, m), 6,86-6,95 (2 H, m), 6,68 (1 H, d, *J* = 7,8 Hz), 4,34 (1 H, d, *J* = 10,5 Hz), 2,90-3,09 (3 H, m), 2,68-2,76 (1 H, m), 2,21 (1 H, t, *J* = 13,8 Hz), 2,05 (1 H, dd, *J* = 13,9 Hz, 2,9 Hz) 1,85-1,99 (2 H, m), 1,37-1,52 (2 H, m), 1,36 (3 H, s), 0,94 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz), 0,50 (3 H, t, *J* = 7,5 Hz). Phổ khối (ESI) m/z = 501 (M+1), 523 (M+23).

VÍ DỤ 77



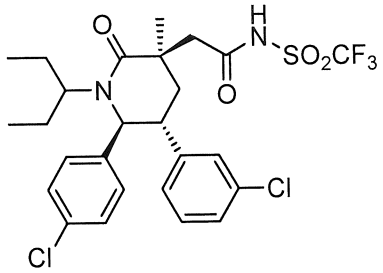
5-(((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)metyl)-1,3,4-oxađiazol-2(3H)-on

Dung dịch chứa 56mg (0,19mmol) triphosgen trong DCM (1ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 62mg (0,13mmol) 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetohyđrazit (thu được ở dạng sản phẩm phụ trong Ví dụ 76, Bước B) và 170µl (0,98mmol)

điisopropyletylamin trong DCM (4ml). Dung dịch màu vàng nhạt thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, sau đó được làm nguội bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và chiết bằng EtOAc (3X). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (cột C_{18} OBD 10µm điều chế Sunfire™, (do Waters, Milford, MA cung cấp) građien rửa giải 40% MeCN trong nước đến 75% MeCN trong nước trong khoảng thời gian 30 phút, khi cả hai dung môi chứa 0,1% TFA) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,68 (1 H, br s), 7,08-7,27 (4 H, m), 6,90-7,01 (3 H, m), 6,70 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 4,35 (1 H, d, J = 10,4 Hz), 3,01-3,15 (3 H, m), 2,70-2,79 (1 H, m), 2,15 (1 H, t, J = 13,8 Hz), 2,01 (1 H, dd, J = 13,8 Hz, 3,1 Hz) 1,82-1,95 (2 H, m), 1,35-1,57 (2 H, m), 1,43 (3 H, s), 0,93 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 0,51 (3 H, t, J = 7,4 Hz). Phổ khối (ESI) m/z = 502 (M+1).

VÍ DỤ 78

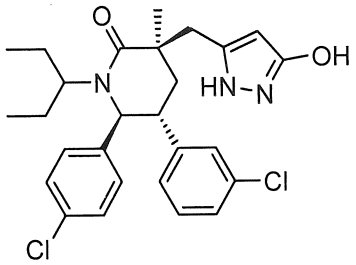


2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)-N-(triflometylsulfonyl)axetamit

64mg (0,34mmol) EDC, 48mg (0,36mmol) HOBt, và lượng xúc tác DMAP được bổ sung vào dung dịch chứa 47mg (0,10mmol) axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic (theo Ví dụ 71, Bước F) trong DMF (4ml). Sau 30 phút, 45,5mg (0,30mmol) triflometansulfonamit được bổ sung vào. Dung dịch màu vàng nhạt thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (cột C_{18} OBD 10µm điều chế Sunfire™ (do Waters, Milford, MA cung cấp), građien rửa giải 50% MeCN trong nước đến 90% MeCN trong nước trong khoảng thời gian 30 phút, khi cả hai dung môi chứa 0,1% TFA) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

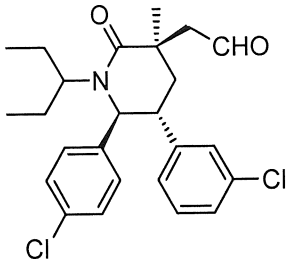
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,25-7,32 (3 H, m), 7,16-7,20 (1 H, m), 7,11 (t, 1 H, *J* = 7,8 Hz), 6,92-7,00 (2 H, m), 6,67 (d, 1 H, *J* = 7,6 Hz), 4,35 (1 H, d, *J* = 10,4 Hz), 3,19 (d, 1 H, *J* = 15,7 Hz), 2,97-3,06 (1 H, m), 2,73-2,83 (1 H, m), 2,68 (1 H, d, *J* = 15,7 Hz), 2,26 (1 H, t, *J* = 13,8 Hz), 1,86-2,08 (3 H, m), 1,52 (3 H, s), 1,39-1,52 (2 H, m), 0,95 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz), 0,50 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz). Phổ khối (ESI) m/z = 593 (M+1), 615 (M+23).

VÍ DỤ 79



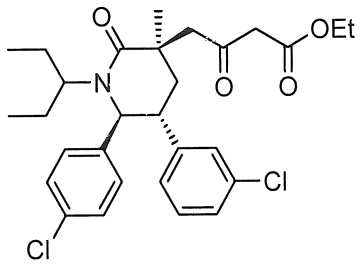
(3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-((3-hyđroxy-1H-pyrazol-5-yl)metyl)-3-metyl-1-(pentan-3-yl)piperiđin-2-on

Bước A. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetalđehyt



Lượng xúc tác osmi tetroxit được bổ sung vào dung dịch chứa 240mg (0,54mmol) (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(pentan-3-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 71, Bước E) trong THF (8ml) và nước (2,8ml). Sau 1,25 giờ, 323mg (1,51mmol) natri periođat được bổ sung vào. Huyền phù đặc màu nâu nhạt thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18,5 giờ, và sau đó được lọc qua bộ lọc bằng thủy tinh xốp. Dịch lọc được cô một phần dưới áp suất giảm, sau đó được pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat (2X). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng bão hòa trong nước natri thiosulfat và tiếp đó là dung dịch nước natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng thô được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Bước B. Etyl 4-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)-3-oxobutanoat



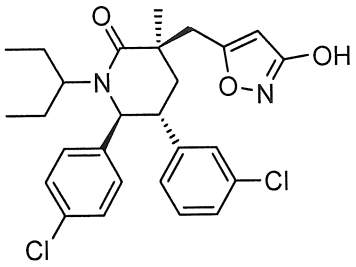
104µl (1,00mmol) etyl điazoaxetat được bổ sung vào huyền phù chứa 160mg (0,36mmol) 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetalđehyt (theo Ví dụ 79, Bước A) và 20,4mg (0,11mmol) thiếc (II) clorua trong DCM (6ml) qua xiranh trong 3 phút. Huyền phù đặc màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 14,25 giờ, sau đó được làm nguội bằng dung dịch HCl 1N và chiết bằng EtOAc (2X). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch HCl 1N (1X), sau đó được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (cột C_{18} OBD 10µm điều chế Sunfire™ (do Waters, Milford, MA cung cấp), građien rửa giải 55% MeCN trong nước đến 85% MeCN trong nước trong khoảng thời gian 30 phút, khi cả hai dung môi chứa 0,1% TFA) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước C. (3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-((3-hyđroxy-1H-pyrazol-5-yl)metyl)-3-metyl-1-(pentan-3-yl)piperiđin-2-on

36µl (0,48mmol) hyđrazin monohyđrat (64% đến 65% trọng lượng phần trăm hyđrazin) được bổ sung vào dung dịch chứa 42mg (0,08mmol) etyl 4-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)-3-oxobutanoat (theo Ví dụ 79, Bước B) trong etanol (4ml). Dung dịch tạo ra không màu được đun nóng ở 65°C trong 3,5 giờ, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (cột C_{18} OBD 10µm điều chế Sunfire, građien rửa giải 45% MeCN trong nước đến 80% MeCN trong nước trong khoảng thời gian 30 phút, khi cả hai dung môi chứa 0,1% TFA) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,23-7,30 (3 H, m), 7,18-7,22 (1 H, m), 7,12 (1 H, t, *J* = 7,7 Hz), 6,90-6,96 (2 H, m), 6,67 (1 H, d, *J* = 7,8 Hz), 5,66 (1 H, s), 4,34 (1 H, d, *J* = 10,6 Hz), 3,42 (1 H, d, *J* = 15,9 Hz), 3,02-3,11 (1 H, m), 2,82 (1 H, d, *J* = 15,9 Hz), 2,68-2,77 (1 H, m), 2,36 (1 H, t, *J* = 13,9 Hz), 1,87-2,03 (3 H, m), 1,40-1,51 (2 H, m), 1,36 (3 H, s), 0,96 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz), 0,50 (3 H, t, *J* = 7,5 Hz). Phổ khối (ESI) m/z = 500 (M+1), 522 (M+23).

VÍ DỤ 80



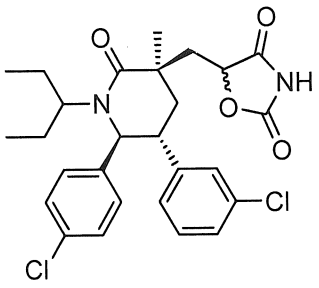
(3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-((3-hyđroxyisoxazol-5-yl)metyl)-3-metyl-1-(pentan-3-yl)piperiđin-2-on

53,5mg (0,77mmol) hyđroxylamin hyđroclorua và 62mg (1,55mmol) natri hyđroxit được bổ sung vào huyền phù đặc đã được làm lạnh bằng nước đá chứa 65mg (0,12mmol) etyl 4-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)-3-oxobutanoat (theo Ví dụ 79, Bước B) trong nước (2ml). Sau 5 phút, THF (1ml) và MeOH (1ml) được bổ sung vào. Dung dịch đục màu vàng nhạt thu được được khuấy ở 0°C trong 20 phút, sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 6 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng cách bổ sung nhỏ giọt dung dịch HCl đậm đặc cho đến khi có tính axit mạnh, sau đó được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (4X). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (cột C_{18} OBD 10μm điều chế Sunfire™ (do Waters, Milford, MA cung cấp), građien rửa giải 55% MeCN trong nước đến 85% MeCN trong nước trong khoảng thời gian 30 phút, khi cả hai dung môi chứa 0,1% TFA) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,20-7,27 (3 H, m), 7,14-7,20 (1 H, m), 7,11 (1 H, dt, *J* = 7,8 Hz, 3,8 Hz), 6,89-7,01 (3 H, m), 6,70 (1 H, d, *J* = 7,4 Hz), 4,33 (1 H, dd, *J* = 10,5 Hz, 3,4 Hz), 3,59-3,78 (2 H, m), 3,13-3,23 (1 H, m), 3,07 (1 H, dd, *J* = 14,1 Hz,

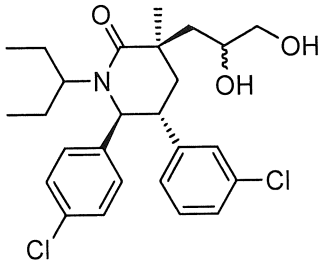
3,1 Hz), 2,66-2,77 (2 H, m), 2,15-2,26 (1 H, m), 1,96-2,04 (1 H, m), 1,78-1,94 (2 H, m), 1,40-1,51 (1 H, m), 1,41 (3 H, s), 0,93 (3 H, dt, *J* = 7,4 Hz, 3,5 Hz), 0,51 (3 H, dt, *J* = 7,5 Hz, 3,6 Hz). Phổ khối (ESI) m/z = 501 (M+1).

VÍ DỤ 81



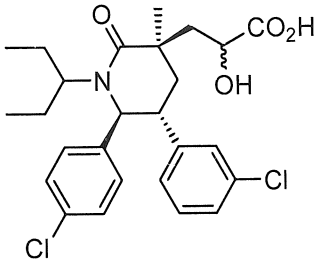
5-(((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)metyl)oxazoliđin-2,4-đion

Bước A. (3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-(2,3-đihyđroxypropyl)-3-metyl-1-(pentan-3-yl)piperiđin-2-on



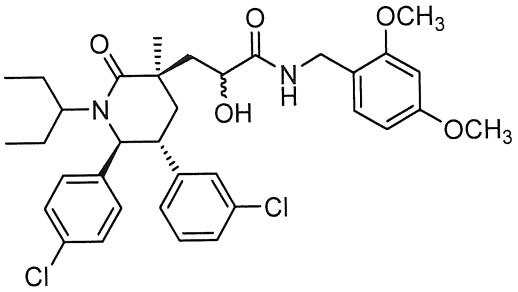
Lượng xúc tác osmi tetroxit được bổ sung vào dung dịch chứa 298mg (0,67mmol) (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(pentan-3-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 71, Bước E) trong hỗn hợp gồm axeton (11,5ml) và nước (4ml). Sau 4 phút, 275mg (2,35mmol) N-metylmorpholin-N-oxit được bổ sung vào. Dung dịch màu nâu thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 giờ, và sau đó được phân bố giữa nước và DCM (3X). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (građien rửa giải 1% đến 20% MeOH/DCM) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hỗn hợp gồm các epime rượu) ở dạng dầu màu vàng.

Bước B. Axit 3-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)-2-hyđroxypropanoic



Hỗn hợp gồm 142mg (0,30mmol) (3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-(2,3-đihyđroxypropyl)-3-metyl-1-(pentan-3-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 81, Bước A) và 28mg (0,18mmol) TEMPO trong hỗn hợp gồm axetonitril (6ml) và natri phosphat-natri hyđroxit chất đệm (độ pH =6,7, 4,5ml) ở 35°C được xử lý đồng thời bằng dung dịch chứa 105mg (1,16mmol) natri clorit trong nước (1,2ml) và dung dịch chứa 106µl (0,07mmol) dung dịch tẩy trắng (khoảng 0,7N) trong nước (0,6ml) trong 10 phút. Dung dịch màu cam sẫm thu được sẽ được khuấy ở 35°C trong thời gian 1,75 giờ, và sau đó được phân bố giữa dung dịch HCl 1N và EtOAc (3X). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (cột C_{18} OBD 10µm điều chế Sunfire™ (do Waters, Milford, MA cung cấp), građien rửa giải 60% MeCN trong nước đến 80% MeCN trong nước trong khoảng thời gian 30 phút, khi cả hai dung môi chứa 0,1% TFA) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hỗn hợp gồm các epime rượu) ở dạng rắn màu trắng.

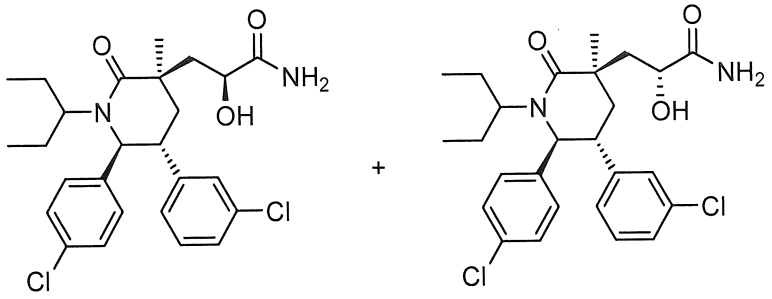
Bước C. 3-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)-N-(2,4-đimetoxybenzyl)-2-hyđroxypropanamit



67mg (0,18mmol) HATU, 58,5mg (0,35mmol) 2,4-đimetoxybenzylamin và 36µl (0,26mmol) trietylamin được bổ sung vào dung dịch chứa 43mg (0,09mmol) axit 3-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)-2-hyđroxypropanoic (theo Ví dụ 81, Bước B) trong DMF (5ml). Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,1

giờ, và sau đó được phân bố giữa dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và EtOAc (2X). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng thô (hỗn hợp gồm các epime rượu) được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Bước D. (S)-3-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)-2-hyđroxypropanamit và (R)-3-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)-2-hyđroxypropanamit



Dung dịch chứa 56mg (0,09mmol) 3-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)-N-(2,4-đimetoxybenzyl)-2-hyđroxypropanamit (theo Ví dụ 81, Bước C) trong axit trifloaxetic (2,3ml) được đun nóng ở 50°C trong thời gian 2,5 giờ, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (cột C_{18} OBD 10µm điều chế Sunfire™ (do Waters, Milford, MA cung cấp), građien rửa giải 50% MeCN trong nước đến 75% MeCN trong nước trong khoảng thời gian 30 phút, khi cả hai dung môi chứa 0,1% TFA) tạo ra hai hợp chất nêu ở đều mục này (trong mỗi trường hợp hóa học lập thể ở tâm không đối xứng của rượu được chỉ định tùy ý) mỗi chất ở dạng rắn màu xanh nhạt.

Bước E. 5-(((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)metyl)oxazoliđin-2,4-đion

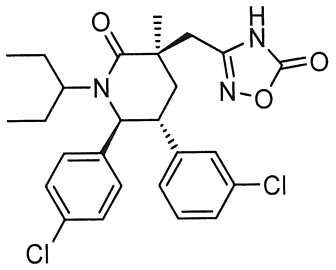
0,50ml (1,22mmol) natri etoxit (dung dịch 21% trọng lượng trong etanol) và 1,20ml (9,90mmol) đietyl cacbonat được bổ sung vào dung dịch chứa 10,3mg (0,02mmol) (S)-3-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)-2-hyđroxypropanamit (theo Ví dụ 81, Bước D) trong MeOH (2,5ml). Hỗn hợp thu được được đun nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong 15 phút, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được phân bố giữa dung dịch HCl 0,5M và EtOAc (3X). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc

được cô. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (cột C_{18} OBD 10µm điều chế Sunfire™ (do Waters, Milford, MA cung cấp), građien rửa giải 60 MeCN trong nước đến 80 MeCN trong nước trong khoảng thời gian 30 phút, khi cả hai dung môi chứa 0,1% TFA) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hỗn hợp gồm các ete epime) ở dạng rắn màu trắng.

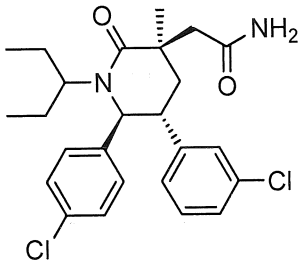
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, hỗn hợp gồm các epime) δ ppm 8,90 (1 H, br s, epime chính), 8,83 (1 H, br s, epime phụ), 7,20-7,27 (3 H, m), 7,15-7,20 (1 H, m), 7,11 (1 H, dt, *J* = 7,7 Hz, 1,9 Hz), 6,94-7,02 (2 H, m), 6,71 (1 H, d, *J* = 7,6 Hz), 5,37 (1 H, t, *J* = 10,0 Hz), 4,33 (1 H, d, *J* = 10,4 Hz), 2,67-2,79 (1 H, m), 2,67-2,79 (1 H, m, epime chính) 2,41 (1 H, dd, *J* = 15,2 Hz, 8,6 Hz, epime phụ), 1,82-2,31 (6 H, m), 1,48-1,61 (1 H, m), 1,35-1,45 (1 H, m), 1,45 (3 H, s, epime phụ), 1,44 (s, 3 H, epime chính), 0,94 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz), 0,52 (3 H, t, *J* = 7,5 Hz). Phổ khối (ESI) m/z = 517 (M+1), 539 (M+23).

VÍ DỤ 82

3-(((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)metyl)-1,2,4-oxađiazol-5(4H)-on



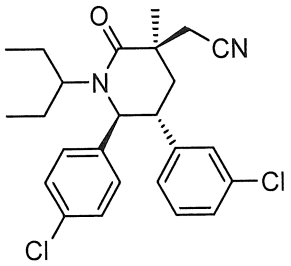
Bước A. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3 yl)piperiđin-3-yl)axetamit



383µl (3,48mmol) N-metylmorpholin và 392µl (2,98mmol) isobutyl clorofomat được bổ sung vào dung dịch làm lạnh bằng nước đá chứa 1,15g (2,49mmol) axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-

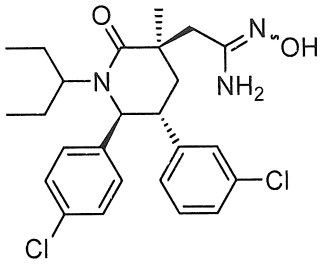
3-yl)axetic (theo Ví dụ 71, Bước F) trong THF (12,5ml). Huyền phù đặc màu trắng đục thu được được khuấy ở 0°C trong 2 giờ, và sau đó 336µl (dung dịch nước amoniac 28%, 4,97mmol) amoni hyđroxit được bổ sung vào. Sau thêm 3 giờ nữa ở 0°C, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng bão hòa trong nước amoni clorua và chiết bằng EtOAc (3X). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng thô được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Bước B. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetonitril



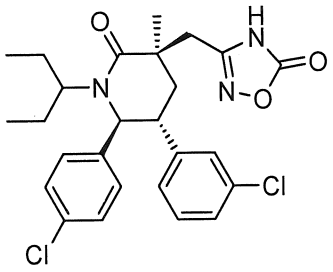
1,73ml (12,4mmol) trietylamin và 865µl (6,22mmol) TFA được bổ sung vào dung dịch làm lạnh bằng nước đá chứa 1,15g (2,49mmol) 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetamit (theo Ví dụ 82, Bước A) trong THF (21ml). Dung dịch màu nâu vàng nhạt được khuấy ở 0°C trong thời gian 2,75 giờ, sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 2 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh lại đến 0°C, làm nguội bằng dung dịch axit xitric 1N, và sau đó được chiết bằng EtOAc (3X). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng bão hòa trong nước natri clorua (1X), sau đó được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (građien rửa giải 5% đến 35% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

Bước C. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)-N'-hyđroxyaxetimiđamit



2,88ml (20,6mmol) trietylamin được bổ sung vào huyền phù chứa 1,49g (20,6mmol) hyđroxylamin hyđroclorua trong DMSO (10ml). Huyền phù đặc được khuấy trong 5 phút và sau đó được lọc hai lần qua bông, rửa bằng THF, để loại bỏ các chất rắn. Dịch lọc được cô một phần dưới áp suất giảm để loại bỏ THF, và sau đó được bổ sung vào bình chứa 915mg (2,06mmol) 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetonitril (theo Ví dụ 82, Bước B). Dung dịch màu vàng thu được được đun nóng ở 75°C trong thời gian 22 giờ, và sau đó được phân bố giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (građien rửa giải 1% đến 7% MeOH/DCM) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

Bước D. 3-(((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)metyl)-1,2,4-oxađiazol-5(4H)-on



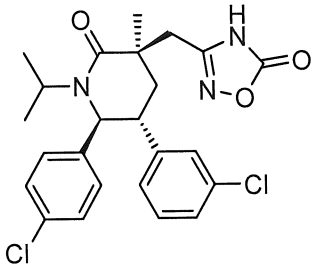
211µl (1,41mmol) DBU và 262mg (1,62mmol) 1,1'-carbonylđiimiđazol được bổ sung vào dung dịch chứa 385mg (0,81mmol) 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)-N'-hyđroxyaxetimiđamit (theo Ví dụ 82, Bước C) trong đioxan (12,5ml). Dung dịch không màu thu được được đun nóng ở 100°C trong 25 phút, và sau đó được làm nguội bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng bão hòa trong nước natri clorua, và sau đó được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (cột C_{18} OBD 10µm điều chế Sunfire™ (Waters,

Mlford, MA), građien rửa giải 55% MeCN trong nước đến 80% MeCN trong nước trong khoảng thời gian 35 phút, khi cả hai dung môi chứa 0,1% TFA) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,39 (1 H, br s), 7,22-7,27 (3 H, m), 7,18 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,12 (1 H, t, *J* = 7,8 Hz), 6,87-6,98 (2 H, m), 6,68 (1 H, d, *J* = 7,6 Hz), 4,35 (1 H, d, *J* = 10,3 Hz), 3,19 (1 H, d, *J* = 15,4 Hz), 3,05 (1 H, ddd, *J* = 13,3 Hz, 10,5 Hz, 2,6 Hz), 2,82 (1 H, d, *J* = 15,4 Hz), 2,69-2,78 (1 H, m), 2,31 (1 H, t, *J* = 13,8 Hz), 2,06 (1 H, dd, *J* = 13,9 Hz, 2,7 Hz), 1,84-2,00 (2 H, m), 1,39-1,51 (2 H, m), 1,38 (3 H, s), 0,95 (3 H, t, *J* = 7,5 Hz), 0,50 (3 H, t, *J* = 7,5 Hz). Phổ khối (ESI) m/z = 502 (M+1), 524 (M+23).

VÍ DỤ 83

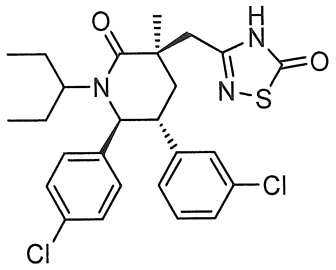
3-(((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)metyl)-1,2,4-oxađiazol-5(4H)-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp tương tự như phương pháp đã bộc lộ trong Ví dụ 82.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,38 (1 H, br s), 7,24-7,32 (2 H, m), 7,18-7,23 (m, 1 H), 7,15 (1 H, dt, *J* = 7,8 Hz, 3,6 Hz), 7,04 (1 H, br s), 6,90 (2 H, d, *J* = 5,4 Hz), 6,76 (1 H, d, *J* = 7,1 Hz), 4,52 (1 H, dd, *J* = 8,6 Hz, 3,2 Hz), 3,40-3,50 (1 H, m), 3,09 (1 H, dd, *J* = 15,3 Hz, 2,8 Hz), 2,99-3,06 (1 H, m), 2,78 (1 H, dd, *J* = 15,3 Hz, 3,1 Hz), 2,18 (1 H, dt, *J* = 11,9 Hz, 3,2 Hz), 2,05-2,13 (1 H, m), 1,22-1,27 (m, 9 H). Phổ khối (ESI) m/z = 474 (M+1).

VÍ DỤ 84

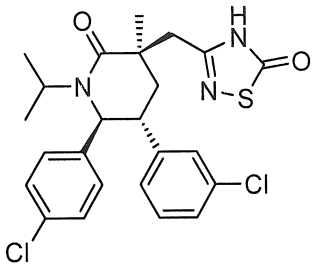


3-(((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)metyl)-1,2,4-thiađiazol-5(4H)-on

50mg (0,28mmol) 1,1'-thiocarbonylđiimiđazol được bổ sung vào dung dịch chứa 83mg (0,17mmol) 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)-N'-hyđroxyaxetimiđamit (theo Ví dụ 82, Bước C) trong THF (4ml). Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó được làm nguội bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Phần cặn được hòa tan trong THF (4,5ml), và 69µl (0,56mmol) bo triflorua eterat được bổ sung qua xiranh. Dung dịch màu vàng nhạt thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2,5 giờ, và sau đó được làm nguội bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (cột C_{18} OBD 10µm điều chế Sunfire, građien rửa giải 55% MeCN trong nước đến 85% MeCN trong nước trong khoảng thời gian 35 phút, khi cả hai dung môi chứa 0,1% TFA) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,94 (1 H, br s), 7,20-7,27 (3 H, m), 7,13-7,18 (1 H, m), 7,09 (1 H, t, J = 7,7 Hz), 6,85-6,95 (2 H, m), 6,66 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 4,34 (1 H, d, J = 10,2 Hz), 3,09 (1 H, d, J = 14,8 Hz), 2,87-3,01 (2 H, m), 2,68-2,77 (1 H, m), 2,25 (1 H, t, J = 13,5 Hz), 2,04-2,13 (1 H, m), 1,87-2,04 (2 H, m), 1,39-1,51 (2 H, m), 1,38 (3 H, s), 0,95 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 0,50 (3 H, t, J = 7,4 Hz). Phổ khối (ESI) m/z = 518 (M+1), 540 (M+23).

VÍ DỤ 85

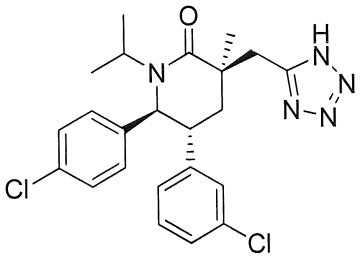


3-(((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)metyl)-1,2,4-thiađiazol-5(4H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp tương tự như phương pháp đã bộc lộ trong Ví dụ 84.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,89 (1 H, br s), 7,24-7,30 (2 H, m), 7,18-7,22 (m, 1 H), 7,15 (1 H, t, J = 7,8 Hz), 7,04 (1 H, br s), 6,86 (2 H, d, J = 8,3 Hz), 6,77 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 4,53 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 3,41-3,50 (1 H, m), 2,90-3,04 (3 H, m), 2,05-2,19 (2 H, m), 1,27 (6 H, dd, J = 6,6 Hz, 6,6 Hz), 1,23 (s, 3 H). Phổ khối (ESI) m/z = 490 (M+1), 512 (M+23).

VÍ DỤ 86



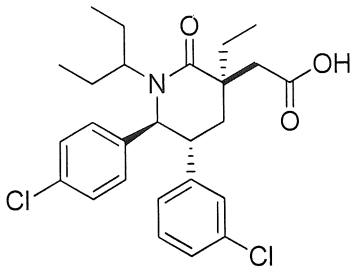
(3R,5R,6S)-3-((1H-tetrazol-5-yl)metyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-3-metylpiperiđin-2-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (theo Ví dụ 73) như được bộc lộ trong Ví dụ 51.

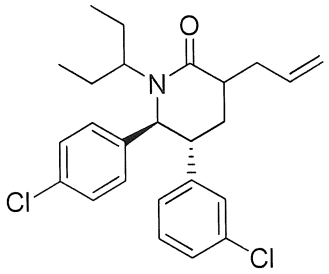
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,20 (s, 3H), 1,27 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,29 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,20 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 3,41 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,50 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,78 (m, 3H), 7,06 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,23 (m, 3H). Phổ khối (ESI) *m/z* 458,0 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 87

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic

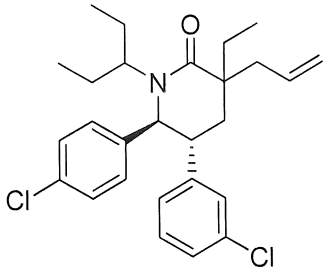


Bước A. (5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-1-(pentan-3-yl)piperiđin-2-on.



Dịch phân tán chứa 60% natri hyđrua trong dầu khoáng (244mg, 6,11mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 42, Bước A) (440mg, 1,221mmol) trong 3-bromopentan (3196µl, 25,6mmol) trong khí quyển nitơ ở nhiệt độ trong phòng. Quan sát thấy hiện tượng thoát khí. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút và sau đó được tăng nhiệt độ đến 120°C trong khí quyển N_2 trong 19 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và làm nguội bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa. Các lớp được phân tách và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: 0% đến 25% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang.

Bước B. (5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-1-(pentan-3-yl)piperiđin-2-on.



Toluen (15ml) được bổ sung vào (5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(pentan-3-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 87, Bước A) (125mg, 0,290mmol) và hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Bước được lặp lại ba lần. Chất ức chế không có THF (1ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được làm lạnh đến -78°C. LDA mới điều chế (1,0M trong THF) (290µl, 0,290mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này chuyển thành màu vàng. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến 0°C trong 30 phút và hỗn hợp phản ứng này chuyển thành màu cam. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến -78°C và etyl iođua (281µl, 3,49mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 0°C và khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc và các lớp phân tách. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: 0% đến 10% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang theo tỷ lệ 1:1.

Bước C. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic

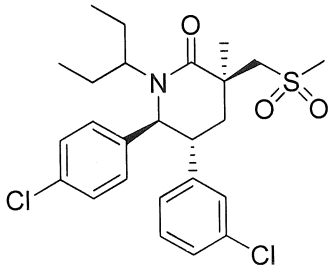
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-1-(pentan-3-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 87, Bước B) như được bộc lộ trong Ví dụ 42, Bước C. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (rửa giải: 0% đến 100% MeCN + 0,1% dung dịch nước TFA + 0,1% TFA) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất đồng phân không đối quang rửa giải ra đầu tiên.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,50 (3 H, t, *J* = 7,5 Hz) 0,95 (3 H, t, *J* = 7,5 Hz) 1,00 (3 H, t, *J* = 7,5 Hz) 1,29 - 1,45 (2 H, m) 1,45 - 1,53 (1 H, m) 1,84- 2,01 (4 H, m) 2,30 (1 H, t, *J* = 13,8 Hz) 2,72 - 2,80 (2 H, m) 3,03 - 3,11 (2 H, m) 4,34 (1 H, d, *J* =

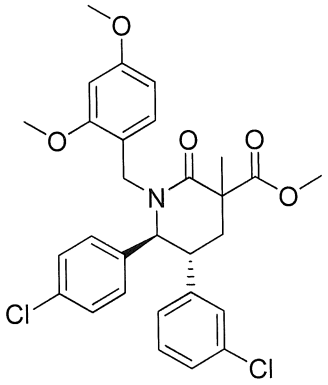
10,3 Hz) 6,69 (1 H, d, J = 7,6 Hz) 6,95 (2 H, br s) 7,05 - 7,20 (2 H, m) 7,08 - 7,17 (2 H, m) 7,22-7,25 (1 H, m). Phổ khối (ESI) m/z = 476 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 88

(3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-3-(metylsulfonylmetyl)-1-(pentan-3-yl)piperiđin-2-on



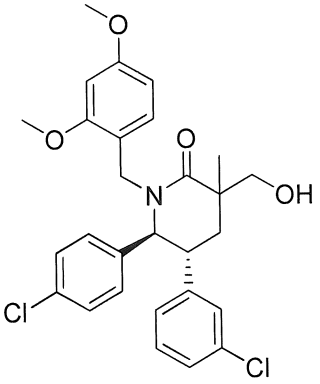
Bước A. (5R,6S)-metyl 5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2,4-đimetoxybenzyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-carboxylat.



LHMDS (5,42ml, 5,42mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2,4-đimetoxybenzyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 71, Bước B) (1,75g, 3,61mmol) trong THF khan (14,45ml) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển argon. Sau 5 phút đimetyl đicacbonat (1,159ml, 10,84mmol) được bổ sung vào. Sau 4 giờ, phân tích sắc ký lớp mỏng chỉ ra rằng lượng đáng kể sản phẩm đã được tạo thành nhưng vẫn còn lại một chút nguyên liệu ban đầu. Thêm LHMDS (5,42ml, 5,42mmol) được bổ sung vào, tiếp theo là đimetyl đicacbonat (1,159ml, 10,84mmol). Sau 2,5 giờ, phản ứng được dừng bằng cách bổ sung dung dịch nước NH_4Cl bão hòa vào và các lớp phân tách. Lớp nước được chiết bằng EtOAc hai lần và các chất hữu cơ được gom, rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không để tạo ra dầu màu vàng. Bước tinh chế bằng cách sử dụng

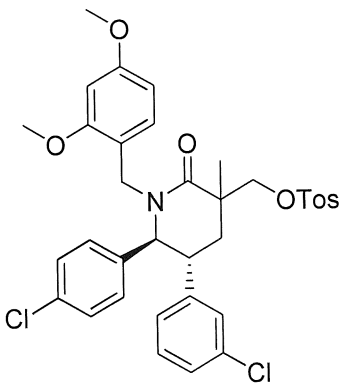
cột chứa 120g SiO_2 và rửa giải bằng 25% đến 40% EtOAc/Hexan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu không màu ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân.

Bước B. (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2,4-đimetoxybenzyl)-3-(hyđroxymetyl)-3-metylpiperiđin-2-on



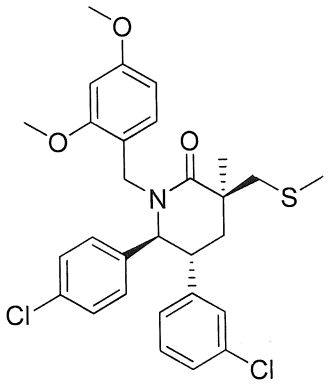
Lithi borohyđrua 2M (1,078ml, 2,157mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (5R,6S)-metyl 5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2,4-đimetoxybenzyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-carboxylat (theo Ví dụ 88, Bước A) (1,17g, 2,157mmol) trong THF khan (21,57ml) và ete khan (20ml) ở 0°C trong khí quyển nitơ. Phản ứng này được dừng sau 58 giờ bằng cách bổ sung dung dịch nước NH_4Cl bão hòa vào và các lớp phân tách. Lớp nước được chiết bằng EtOAc hai lần và các chất hữu cơ được gom, rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không để tạo ra dầu không màu. Bước tinh chế bằng cách sử dụng cột chứa 80g SiO_2 và rửa giải bằng 35% đến 65% EtOAc/Hexan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân theo tỷ lệ ~30:1.

Bước C. ((5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2,4-đimetoxybenzyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat



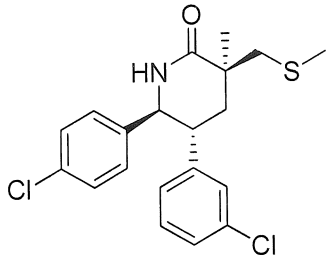
DMAP (0,015g, 0,120mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2,4-đimetoxybenzyl)-3-(hyđroxymetyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 88, Bước B) (0,616g, 1,197mmol) và tosyl-Cl (0,457g, 2,395mmol) trong pyriđin (5,99ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 100°C trong 5 giờ trước khi loại bỏ dung môi trong chân không để tạo ra dầu màu be. Bước tinh chế bằng cách sử dụng cột chứa 80g SiO_2 và rửa giải bằng 25% đến 55% EtOAc/Hexan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu không màu ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân theo tỷ lệ 33:1.

Bước D. (3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2,4-đimetoxybenzyl)-3-metyl-3-(metylthiometyl)piperiđin-2-on



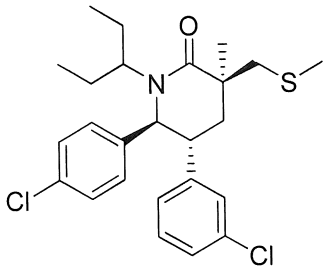
Natri thiometoxit (0,193g, 2,76mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa ((5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2,4-đimetoxybenzyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat (theo Ví dụ 88, Bước C) (0,738g, 1,104mmol) trong DMF khan (5,52ml) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 50°C trong 8 giờ trước khi được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước và chiết bằng ete ba lần. Các chất hữu cơ được gom, rửa bằng nước ba lần, dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không để tạo ra dầu không màu. Bước tinh chế bằng cách sử dụng cột chứa 40g SiO_2 và rửa giải bằng 15% đến 40% EtOAc/Hexan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bọt không màu.

Bước E. (3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-3-(metylthiometyl)piperiđin-2-on



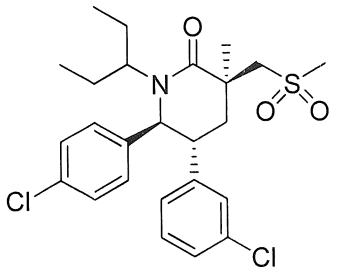
Dung dịch chứa (3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2,4-đimetoxybenzyl)-3-metyl-3-(metylthiometyl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 88, Bước D) (0,406g, 0,746mmol) trong TFA (6,00ml) được đun nóng ở 50°C trong khí quyển nitơ trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không để tạo ra dầu màu tím. Bước tinh chế bằng cách sử dụng cột chứa 40g SiO_2 và rửa giải bằng 35% đến 60% EtOAc/Hexan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

Bước F. (3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-3-(metylthiometyl)-1-(pentan-3-yl)piperiđin-2-on



NaH (0,076g, 1,900mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-3-(metylthiometyl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 88, bước E) (0,150g, 0,380mmol) trong 3-bromopentan (1,42ml, 11,41mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 120°C trong 24 giờ, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM ba lần. Các chất hữu cơ được gom, rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không để tạo ra dầu màu vàng. Bước tinh chế bằng cách sử dụng cột chứa 24g SiO_2 và rửa giải bằng 15% EtOAc/Hexan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng siro không màu.

Bước G. (3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-3-(metylsulfonylmetyl)-1-(pentan-3-yl)piperiđin-2-on

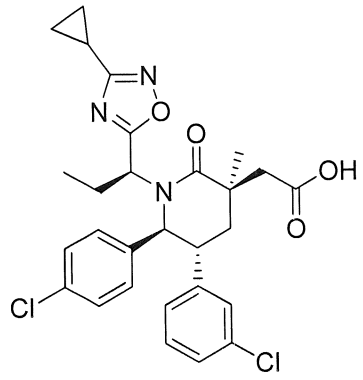


Axit 3-cloperbenzoic (0,054g, 0,242mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (-3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-3-(metylthiometyl)-1-(pentan-3-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 88, Bước F) (0,045g, 0,097mmol) trong DCM (0,969ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không để tạo ra dầu không màu. Bước tinh chế bằng cách sử dụng cột ISCO chứa 4g SiO_2 và rửa giải bằng 25% đến 75% EtOAc/Hexan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng thủy tinh không màu.

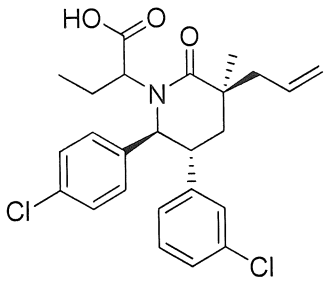
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,49 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,39 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,56 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,57 (dd, J = 14,4 và 3,1 Hz, 1H), 2,72 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 3,24 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,82 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,78 (m, 1H), 7,02 (br s, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,20 (m, 2H). Phổ khối (ESI) m/z 496,2 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 89

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(3-xyclopropyl-1,2,4-oxađiazol-5-yl)propyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic.

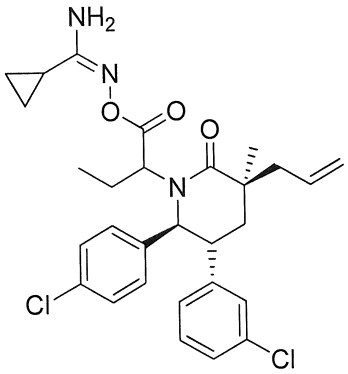


Bước A. Axit 2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoic.



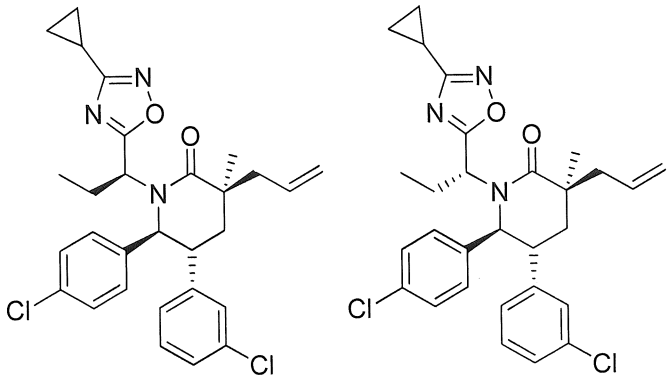
LiOH (0,267g, 11,13mmol) trong nước (2,6ml) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoat (theo Ví dụ 65, Bước B) (0,528g, 1,113mmol) trong MeOH (7,5ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 80°C trong 14 giờ, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và axit hóa đến độ pH=1 bằng dung dịch HCl 3M. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc ba lần và các chất hữu cơ được gom, rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không để tạo ra chất rắn màu trắng. Bước tinh chế bằng cách sử dụng cột chứa 40g SiO_2 và rửa giải bằng 35% đến 60% EtOAc/Hexan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân.

Bước B. N'-(2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoyloxy)xyclopropancarboximiđamit



1,1'-Carbonylđiimiđazol (0,104g, 0,639mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoic (theo Ví dụ 89, Bước A) (0,196g, 0,426mmol) trong điclometan (1,703ml) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 22 giờ trước khi bổ sung n-hyđroxyxyclopropancarboxamiđin (0,064g, 0,639mmol) vào. Sau 6 giờ, hỗn hợp phản ứng được hấp phụ vào silic đioxit và tinh chế bằng cách sử dụng cột ISCO chứa 12g SiO_2 và rửa giải bằng 35% đến 60% EtOAc/Hexan để tạo ra hỗn hợp gồm các chất đồng phân theo tỷ lệ 2:1.

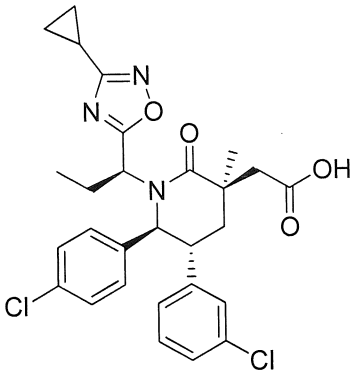
Bước C. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(3-xyclopropyl-1,2,4-oxađiazol-5-yl)propyl)-3-metylpiperiđin-2-on và (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((R)-1-(3-xyclopropyl-1,2,4-oxađiazol-5-yl)propyl)-3-metylpiperiđin-2-on



Dung dịch chứa tetrabutylamoni florua (1,0M trong THF, 1,880ml, 1,880mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa N'-(2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoyloxy)xyclopropancarboximiđamit (theo Ví dụ 89, Bước B) (0,204g, 0,376mmol) trong THF (3,76ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không và tinh chế bằng cách sử dụng cột chứa 24g SiO_2 rửa giải bằng 25% Et_2O/hexam để tạo ra (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(3-xyclopropyl-1,2,4-oxađiazol-5-yl)propyl)-3-metylpiperiđin-2-on.

Rửa giải tiếp tạo ra (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((R)-1-(3-xyclopropyl-1,2,4-oxađiazol-5-yl)propyl)-3-metylpiperiđin-2-on.

Bước D. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(3-xyclopropyl-1,2,4- oxađiazol-5-yl)propyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

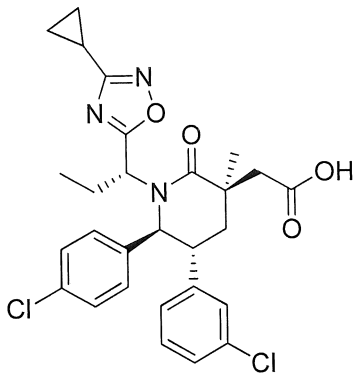


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(3-xyclopropyl-1,2,4-oxađiazol-5-yl)propyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 89, Bước C), như được bộc lộ trong Ví dụ 42 Bước C. Bước tinh chế bằng cách sử dụng cột chứa 4g SiO_2 và rửa giải bằng 35% đến 100% EtOAc/Hexan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng màng không màu.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,84 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,89 (m, 2 H), 1,01 (m, 2H), 1,25 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,95 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 4,60 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,00 (br s, 1H), 7,10 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,16 (m, 3H). Phổ khối (ESI) *m/z* 542,2 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 90

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((R)-1-(3-xyclopropyl-1,2,4-oxađiazol-5-yl)propyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic.

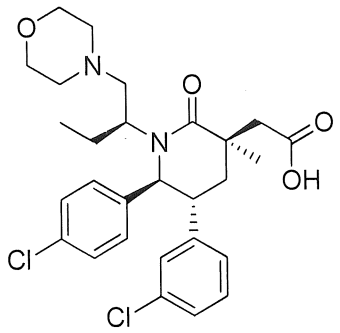


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((R)-1-(3-xyclopropyl-1,2,4-oxađiazol-5-yl)propyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 89, Bước C) như được bộc lộ trong Ví dụ 42, Bước C.

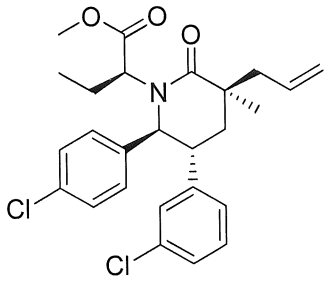
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,85-1,05 (m, 3H) 1,09 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,44 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,26 (m, 3H), 2,83 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 2,91 (d, J = 14,7 Hz, 2H), 3,32 (m, 1H), 3,95 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,09 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,20 (m, 3H). Phổ khối (ESI) *m/z* 542,2 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 91

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-morpholinobutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A. (S)-Metyl 2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoat



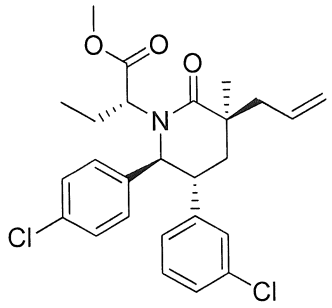
Dịch phân tán chứa 60% natri hyđrua trong dầu khoáng (1,71g, 42,7mmol) được bổ sung ở 0°C vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on (Ví dụ 71, Bước D) (4,00g, 10,7mmol) trong 45ml DMF. Sau khi được khuấy trong 20 phút, metyl 2-bromobutanoat (6,15ml, 53,4mmol) được bổ sung vào ở 0°C và dung dịch thu được được khuấy ở 25°C trong 12 giờ cho đến khi hoàn thành phản ứng này. Sau đó, dung dịch nước NH_4Cl bão hòa được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: građien rửa giải 0% đến 100% MTBE/hexan), tiếp theo tách từng chất đồng phân lập thể theo phương pháp SFC không đối xứng (lưu tốc: 65ml/phút trên cột ChiralPak ®AD-H (do Diacel Inc., Fort Lee, NJ cung cấp) bằng cách sử dụng heptan/IPA (0,1% DEA)/CO_2 theo tỷ lệ 3:1 làm chất rửa giải) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất đồng phân rửa giải nhanh hơn.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 7,23 (2 H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,06 - 7,17 (2 H, m), 7,00 (3 H, t, *J* = 1,8 Hz), 6,77 (1 H, d, *J* = 7,6 Hz), 5,79 - 5,94 (1 H, m), 5,20 (1 H,

d, J = 4,7 Hz), 5,17 (1 H, s), 4,56 (1 H, d, J = 10,8 Hz), 3,73 (3 H, s), 3,25 - 3,37 (1 H, m), 3,18 (1 H, dd, J = 7,6 Hz, 4,9 Hz), 2,61 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 2,20 - 2,34 (1 H, m), 2,09 - 2,19 (1 H, m), 1,99 (1 H, d, J = 3,1 Hz), 1,57 - 1,72 (1 H, m), 1,24 (3 H, s), 0,61 (3 H, t, J = 7,5 Hz); Phổ khối (ESI) m/z = 474,1 $[M+H]^+$.

Rửa giải tiếp tạo ra:

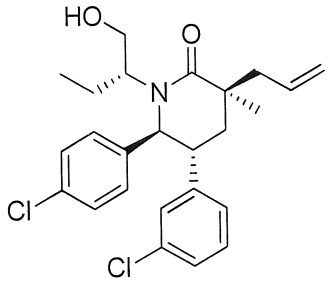
(R)-Metyl 2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoat



là chất đồng phân rửa giải ra chậm hơn.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 7,22 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 6,99 - 7,19 (4 H, m), 6,95 (1 H, t, J = 1,8 Hz), 6,71 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 5,81 - 5,95 (1 H, m), 5,19 (1 H, d, J = 2,7 Hz), 5,16 (1 H, d, J = 1,0 Hz), 4,48 (1 H, d, J = 10,6 Hz), 3,67 (3 H, s), 3,24 - 3,32 (1 H, m), 3,20 (1 H, dd, J = 7,8 Hz, 6,1 Hz), 2,61 - 2,72 (1 H, m), 2,49 - 2,60 (1 H, m), 1,91 - 2,21 (4 H, m), 1,27 (3 H, s), 1,00 (3 H, t, J = 7,5 Hz); MS (ESI) m/z = 474,1 $[M+H]^+$.

Bước B. (3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((R)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



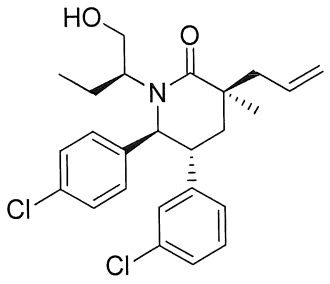
Dung dịch chứa lithi tetrahyđroborat trong THF (0,238ml, 7,28mmol) ở 0°C được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-metyl 2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoat và (R)-metyl 2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoat (1,73g,

3,64mmol) (hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể theo Ví dụ 91, Bước A) trong 27ml Et_2O và 9ml THF. Dung dịch thu được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội (dung dịch axit xitric 10%), chiết (2 × EtOAc) và rửa (1 × dung dịch nước NaCl bão hòa). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: 0% đến 60% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất đồng phân rửa giải nhanh hơn.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 0,99 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H), 1,29 (s, 3 H), 1,79 - 2,03 (m, 4 H), 2,62 (d, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 2,80 – 2,85 (m, 1 H), 3,05 - 3,16 (m, 1 H), 3,40 – 3,49 (m, 2 H), 4,33 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 5,13 - 5,22 (m, 2 H), 5,79 - 5,95 (m, 1 H), 6,7 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,85 - 6,97 (m, 3 H), 7,08 - 7,15 (m, 1 H), 7,17 – 7,19 (m, 1 H), 7,23 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H); Phổ khối (ESI) m/z = 446 (M+1).

Rửa giải tiếp tạo ra:

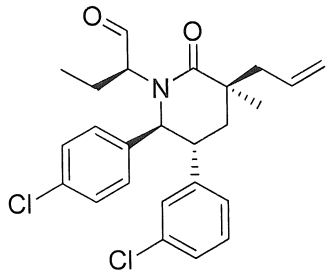
(3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



là chất đồng phân rửa giải ra chậm hơn.

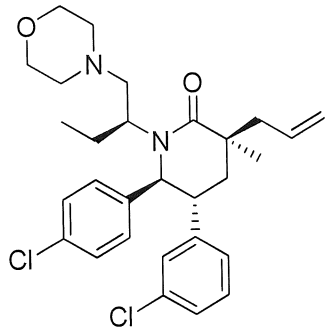
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 0,68 (t, *J* = 7,5 Hz, 3 H), 1,27 (s, 3 H), 1,38 - 1,52 (m, 1 H), 1,90 - 2,08 (m, 4 H), 2,61 (d, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 3,10 - 3,25 (m, 2 H), 3,59 – 3,68 (m, 2 H), 4,46 (d, *J* = 10,2 Hz, 1 H), 5,18 (dd, *J* = 13,7, 1,8 Hz, 2 H), 5,79 - 5,93 (m, 1 H), 6,72 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,93 - 7,04 (m, 2 H), 7,09 – 7,13 (m, 1 H), 7,15 - 7,20 (m, 1 H), 7,24 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H); Phổ khối (ESI) m/z = 446 (M+1).

Bước C. (S)-2-((3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanal



1,1,1,-tris(axetoxy)-1,1-đihyđro-1,2-benziođoxol-3-(1H)on ("periođinan Dess Martin") (311mg, 0,733mmol) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung vào dung dịch chứa 218mg (0,49mmol) (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 91, Bước B) trong hỗn hợp gồm nước (13,20µl, 0,733mmol) và DCM (4883µl). Phản ứng này được theo dõi theo phương pháp LCMS, và một vài phần nhỏ periođinan bổ sung được bổ sung thêm vào cho đến phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội (2ml, $Na_2S_2O_3$ 1M), chiết (2 x DCM), và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa dung dịch (2X), dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: građien rửa giải 20% đến 35% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

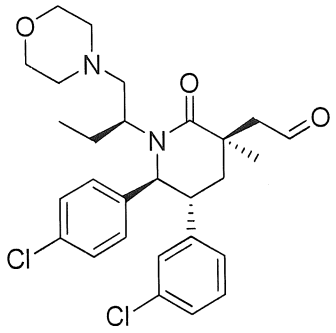
Bước D. (3S,5R,6S)-3Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-morpholinobutan-2-yl)piperiđin-2-on.



Morpholin (200µl, 2,297mmol), axit axetic (1,288µl, 0,023mmol) và natri triaxetoxy borohyđrua (95mg, 0,450mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 100mg (0,225mmol) (S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanal (theo Ví dụ 91, Bước C) trong DCE (2420µl). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa và chiết bằng DCM

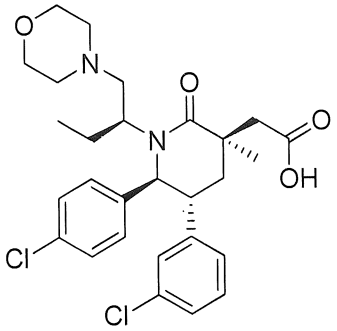
(2x10ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô nêu ở đầu mục này ở dạng dầu.

Bước E. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-morpholinobutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetalđehyt.



THF (2ml) được bổ sung vào bình đáy tròn đã nạp (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-morpholinobutan-2-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 91, Bước D) (125mg, 0,242mmol). Khoảng 1ml nước được bổ sung nhỏ giọt cho đến khi dung dịch trở nên đục và giữ ở trạng thái đục bằng cách khuấy nhẹ. t-BuOH (0,350ml) được bổ sung nhỏ giọt cho đến khi dung dịch trở nên đồng nhất. NMO (42,6mg, 0,364mmol) được bổ sung tiếp theo là dung dịch nước osmi tetroxit 4% khối lượng (1 giọt từ pipet thủy tinh Pasteur). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Thêm một giọt dung dịch nước osmi tetroxit 4% khối lượng được bổ sung vào. Sau 5 giờ, thêm hai giọt dung dịch nước osmi tetroxit 4% khối lượng được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ nữa. Natri periođat (145mg, 0,679mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat (10ml) và nước (10ml) và lọc. Lớp nước của dịch lọc được chiết bằng etyl axetat bổ sung (10ml) và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên natri sulfat, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

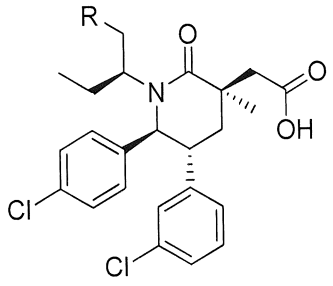
Bước F. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-morpholinobutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

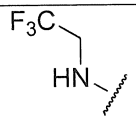
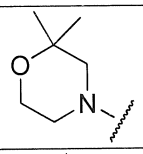
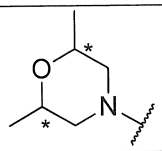


3ml hỗn hợp gồm CrO_3 trong nước (2ml) và H_2SO_4 đậm đặc (1ml) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-morpholinobutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetalđehyt (theo Ví dụ 91, Bước E) (125mg, 0,242mmol) trong axeton (2ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và sau đó được pha loãng bằng nước (10ml) và etyl axetat (10ml) và các lớp phân tách. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat bổ sung (10ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột: cột Gemini-NX C_{18} 5um; do Phenomonex, Torrance, CA cung cấp; chất rửa giải: 0% đến 100% MeCN + 0,1% dung dịch nước TFA + 0,1% TFA) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 0,57 (t, *J* = 7,53 Hz, 1 H) 1,26 (s, 1 H) 1,39 (s, 3 H) 1,54 - 1,70 (m, 1 H) 1,72 - 1,89 (m, 1 H) 2,02 - 2,27 (m, 3 H) 2,49 (br. s., 2 H) 2,69 (br. s., 2 H) 2,82 (m, 2 H) 3,02 (br. s., 2 H) 3,13 - 3,30 (m, 2 H) 3,74 - 3,93 (m, 4 H) 4,47 - 4,72 (m, 1 H) 6,75 (d, *J* = 7,82 Hz, 1 H) 6,96 (t, *J* = 1,86 Hz, 1 H) 7,01 (br. s., 1 H) 7,04 - 7,17 (m, 3 H) 7,22 (d, *J* = 8,41 Hz, 2 H). Phổ khối (ESI) m/z = 533 $[M + H]^+$.

Các hợp chất theo các Ví dụ 92 đến 94 được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-hyđroxyetyl)piperiđin-2-on theo các quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 91, thay thế morpholin ở bước D bằng lượng thích hợp amin



Ví dụ	R =
92	
93	
94	

VÍ DỤ 92

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(2,2,2-trifloetylamino)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 0,56 (t, *J*=7,43 Hz, 3 H) 1,23 - 1,35 (m, 1 H) 1,44 (s, 3 H) 1,48 - 1,65 (m, 2 H) 1,77 - 1,91 (m, 1 H) 2,02 - 2,11 (m, 1 H) 2,13 - 2,25 (m, 1 H) 2,59 - 2,71 (m, 1 H) 2,73 - 2,84 (m, 1 H) 2,90 - 3,24 (m, 5 H) 4,60 (d, *J*=10,17 Hz, 1 H) 6,69 - 6,77 (m, 1 H) 6,91 - 7,05 (m, 3 H) 7,06 - 7,13 (m, 1 H) 7,13 - 7,18 (m, 1 H) 7,23 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H). Phổ khối (ESI) m/z = 545 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 93

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(2,2-đimetylmorpholino)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,49 (t, *J* = 7,34 Hz, 3 H) 1,21 - 1,30 (m, 4 H) 1,34 (s, 3 H) 1,37 (s, 3 H) 1,42 (s, 3 H) 1,51 - 1,68 (m, 1 H) 1,86 (dd, *J* = 14,48 và 7,24 Hz, 1 H) 2,08 - 2,22 (m, 2 H) 2,30 (br. s., 1 H) 2,35 - 2,48 (m, 2 H) 2,74 - 2,84 (m, 1 H) 2,86 - 2,94 (m, 1 H) 3,00 - 3,22 (m, 2 H) 3,68 - 3,91 (m, 2 H) 4,57 (d, *J* = 10,37 Hz, 1 H) 6,68 (d, *J* = 7,63 Hz, 1 H) 6,91 - 7,00 (m, 2 H) 7,03 - 7,11 (m, 1 H) 7,14 (d, *J* = 7,24 Hz, 2 H) 7,23 (d, *J* = 7,43 Hz, 2 H). Phổ khối (ESI) m/z = 561 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 94

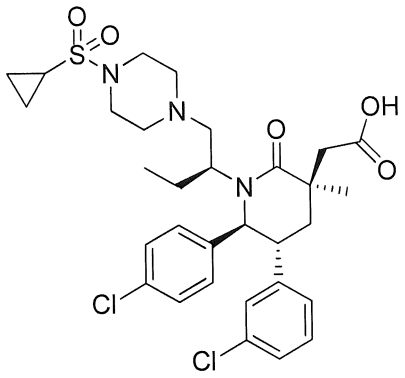
Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2S)-1-(2,6-đimetylmorpholino)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột: cột Gemini-NX C_{18} 5um; do Phenomonex, Torrance, CA cung cấp; chất rửa giải: 0% đến 100% MeCN + 0,1% dung dịch nước TFA + 0,1% TFA) để tạo ra các chất đồng phân không đối quang cấu hình chưa xác định ở vị trí biểu thị bằng * theo tỷ lệ 4:1.

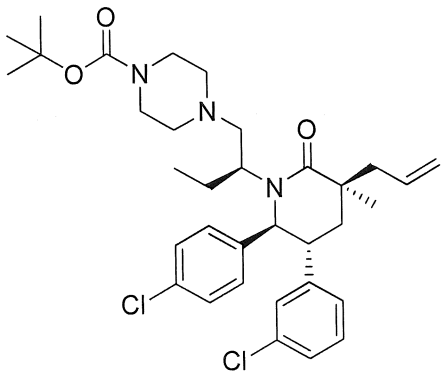
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 1,02 (br. s., 1 H) 1,24 (d, *J* = 6,06 Hz, 6 H) 1,35 - 1,49 (m, 4 H) 2,02 - 2,44 (m, 4 H) 2,68 (s, 1 H) 2,79 - 2,89 (m, 2 H) 3,20 - 3,32 (m, 2 H) 3,37 - 3,49 (m, 1 H) 3,80 - 4,00 (m, 2 H) 4,10 (br. s., 3 H) 4,23 - 4,34 (m, 1 H) 4,41 - 4,58 (m, 1 H) 4,91 - 5,10 (m, 1 H) 6,89 - 6,98 (m, 2 H) 6,99 - 7,15 (m, 4 H) 7,20 – 7,30 (m, 2 H). Phổ khối (ESI) m/z = 561 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 95

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(4-(xyclopropylsulfonyl-)piperazin-1-yl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



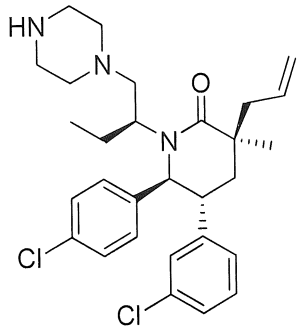
Bước A. Tert-butyl 4-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)piperazin-1-carboxylat.



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanal (theo Ví dụ 91, Bước

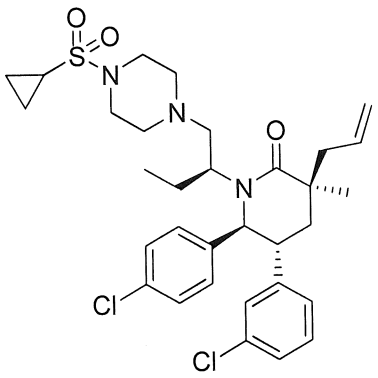
C) và tert-butyl piperazin-1-carboxylat theo quy trình được bộc lộ trong Ví dụ 91 Bước D.

Bước B. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(piperazin-1-yl)butan-2-yl)piperiđin-2-on



TFA (600µl, 7,79mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 4-((S)-2-(-(3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl-)piperazin-1-carboxylat (theo Ví dụ 95, Bước A) (187mg, 0,304mmol trong DCM (2,4ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ trước khi cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được đưa vào DCM (15ml) và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (10ml) và bão hòa natri clorua dung dịch (10ml). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bọt màu trắng.

Bước C. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(4-(xyclopropylsulfonyl)piperazin-1-yl)butan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



Xyclopropansulfonyl clorua (23,76µl, 0,233mmol) tiếp theo là điisopropyletylamin (40,6µl, 0,233mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(piperazin-1-yl)butan-2-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 95, Bước B) (60mg, 0,117mmol) trong DCE

(1,2ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, pha loãng bằng nước (10ml) và các lớp phân tách. Lớp nước được chiết bằng DCM (2 x 10ml). Các lớp hữu cơ kết hớp được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa (10ml), làm khô trên natri sulfat, lọc, và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn.

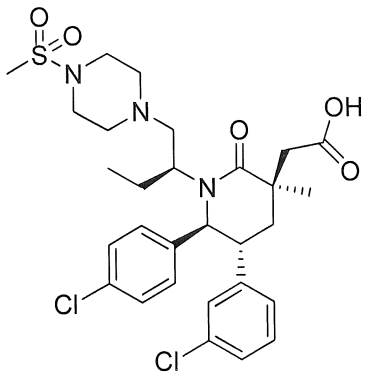
Bước D. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(4-(xycloprop-ylsulfonyl)piperazin-1-yl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

THF (~800ul) được bổ sung vào bình đáy tròn loại dung tích 10ml đã được nạp (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(4-(xyclopropylsulfonyl)piperazin-1-yl)butan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 23, Bước C) (85,1mg, 0,138mmol), tiếp theo là nước (~600ul, cho đến khi hỗn hợp phản ứng duy trì tính đục bằng cách khuấy nhẹ), tiếp theo là tBuOH (~200ul, cho đến khi hỗn hợp phản ứng trở nên trong). NMO (24,17mg, 0,206mmol) được bổ sung vào, tiếp theo là 5 giọt dung dịch nước osmi tetroxit 4% khối lượng (33,6µl, 0,138mmol) qua pipet pasteur. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trước khi bổ sung chất phản ứng Jones vào (0,154ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, pha loãng bằng nước (15ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 15ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (3 x 20ml), bão hòa natri clorua dung dịch (20ml), làm khô trên natri sulfat, lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột: cột Gemini-NX C_{18} 5um; do Phenomonex, Torrance, CA cung cấp; chất rửa giải: 0% đến 100% MeCN + 0,1% dung dịch nước TFA + 0,1% TFA, trong 20 phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,92 - 1,25 (m, 10 H) 1,43 (s, 3 H) 1,85 (br. s., 1 H) 2,08 (d, *J* = 13,50 Hz, 1 H) 2,16 - 2,30 (m, 1 H) 2,40 (d, *J* = 5,87 Hz, 2 H) 2,52 (br. s., 2 H) 2,69 - 2,79 (m, 2 H) 2,79 - 2,92 (m, 2 H) 3,21 - 3,34 (m, 2 H) 3,83 (br. s., 3 H) 4,51 (br. s., 1 H) 6,67 (br. s., 1 H) 6,91 - 7,01 (m, 2 H) 7,03 - 7,09 (m, 2 H) 7,11 - 7,18 (m, 3 H). Phổ khối (ESI) m/z = 636 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 96

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(4-(metylsulfo-nyl)piperazin-1-yl)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

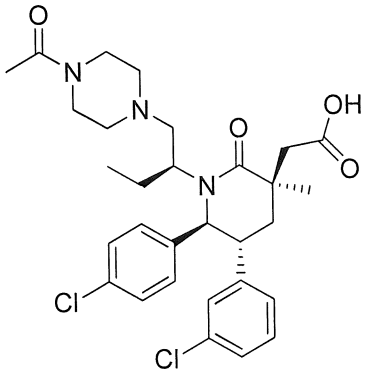


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(piperazin-1-yl)butan-2-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 95, Bước B) và metansulfonyl clorua như được bộc lộ trong Ví dụ 95, Bước C và Bước D.

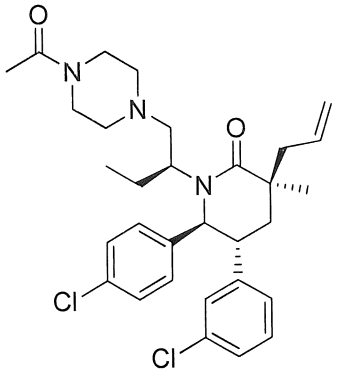
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 1,04 (br. s., 3 H) 1,42 (s, 3 H) 1,85 (br. s., 2 H) 2,00 - 2,13 (m, 1 H) 2,14 - 2,28 (m, 1 H) 2,56 (br. s., 3 H) 2,66 - 2,77 (m, 3 H) 2,85 (d, *J* = 14,48 Hz, 2 H) 2,90 - 2,99 (m, 3 H) 3,27 (t, *J* = 10,27 Hz, 3 H) 3,80 (br. s., 3 H) 4,51 (br. s., 1 H) 6,63 - 6,71 (m, 1 H) 6,97 (s, 2 H) 7,03 - 7,10 (m, 2 H) 7,11 - 7,17 (m, 3 H). Phổ khối (ESI) m/z = 610 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 97

Axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(4-axetylpiperazin-1-yl)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A. (3S,5R,6S)-1-((S)-1-(4-axetylpiperazin-1-yl)butan-2-yl)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on.



Axetyl clorua (22,1µl, 0,31mmol) tiếp theo là điisopropyletylamin (54,1µl, 0,311mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(piperazin-1-yl)butan-2-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 95, Bước B) (80mg, 0,155mmol) trong DCE (1,5ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ và sau đó được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

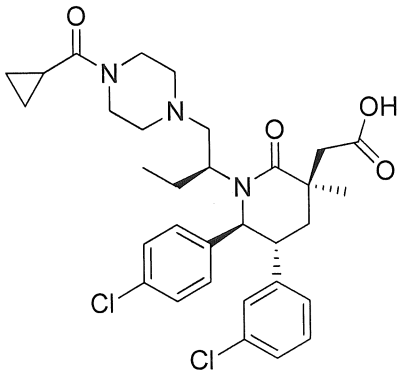
Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(4-axetylpiperazin-1-yl)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-1-((S)-1-(4-axetylpiperazin-1-yl)butan-2-yl)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 97, Bước A) như được bộc lộ trong Ví dụ 95, Bước D. Phần cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột: cột Gemini-NX C_{18} 5um; do Phenomonex, Torrance, CA cung cấp; chất rửa giải: 0% đến 100% MeCN + 0,1% dung dịch nước TFA + 0,1% TFA, trong 20 phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,94 - 1,18 (m, 3 H) 1,42 (s, 3 H) 1,77 - 1,98 (m, 1 H) 2,12 (s, 4 H) 2,23 (s, 2 H) 2,48 - 2,63 (m, 3 H) 2,67 (s, 3 H) 2,84 (br. s., 3 H) 3,16 - 3,35 (m, 2 H) 3,83 - 4,05 (m, 3 H) 4,43 - 4,61 (m, 1 H) 6,62 - 6,75 (m, 1 H) 6,97 (s, 2 H) 7,07 (d, *J* = 7,83 Hz, 2 H) 7,10 - 7,17 (m, 3 H). Phổ khối (ESI) m/z = 574 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 98

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(4-(xyclopropancarbonyl)piperazin-1-yl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

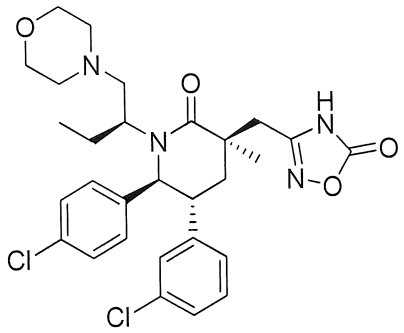


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(piperazin-1-yl)butan-2-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 95, Bước B) và xyclopropancarbonyl clorua như được bộc lộ trong Ví dụ 97.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,79 - 0,91 (m, 6 H) 1,02 (br. s., 6 H) 1,43 (s, 3 H) 1,65 - 1,75 (m, 2 H) 2,11 (br. s., 2 H) 2,17 - 2,30 (m, 2 H) 2,51 (br. s., 3 H) 2,65 (s, 2 H) 2,80 - 2,88 (m, 2 H) 3,29 (t, *J* = 11,44 Hz, 2 H) 6,98 (s, 2 H) 7,06 (t, *J* = 7,83 Hz, 2 H) 7,10 - 7,16 (m, 2 H) 7,19 - 7,26 (m, 2 H). Phổ khối (ESI) m/z = 600 [M + H]$^+$.

VÍ DỤ 99

3-(((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-morpholinobutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)metyl)-1,2,4-oxađiazol-5(4H)-on.

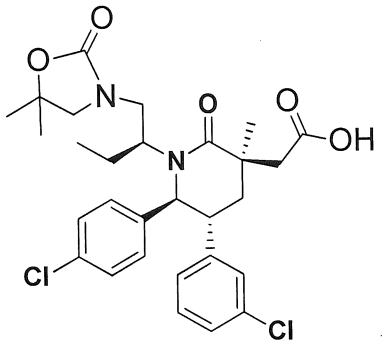


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-morpholinobutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (theo Ví dụ 91) bằng cách áp dụng quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 82. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: 0% đến 10% MeOH trong DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

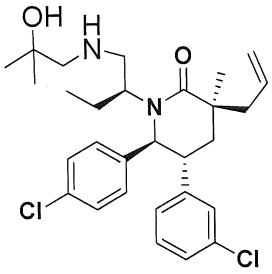
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,56 (t, *J* = 7,34 Hz, 3 H) 1,29 (br. s., 1 H) 1,30 - 1,38 (m, 3 H) 1,57 (ddd, *J* = 13,99, 7,53 và 3,91 Hz, 1 H) 1,81 (dt, *J* = 14,48 và 7,43 Hz, 1 H) 2,09 (dd, *J* = 13,99 và 3,03 Hz, 1 H) 2,18 (d, *J* = 9,98 Hz, 1 H) 2,22 - 2,32 (m, 1 H) 2,46 (d, *J* = 3,72 Hz, 2 H) 2,66 (br. s., 2 H) 2,90 (d, *J* = 15,06 Hz, 1 H) 2,95 - 3,21 (m, 4 H) 3,74 - 3,89 (m, 4 H) 4,59 (d, *J* = 10,17 Hz, 1 H) 6,72 (d, *J* = 7,63 Hz, 1 H) 6,84 - 6,99 (m, 3 H) 7,08 - 7,13 (m, 1 H) 7,14 - 7,18 (m, 1 H) 7,23 (d, *J* = 8,22 Hz, 2 H). Phổ khối (ESI) m/z = 573 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 100

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(5,5-đimetyl-2-oxooxazoliđin-3-yl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic.

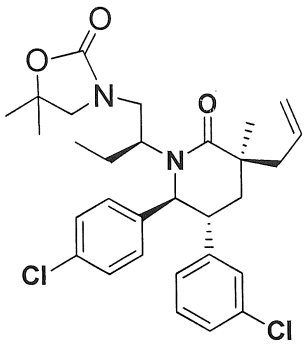


Bước A. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropylamino)butan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on.



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách đã được bộc lộ trong Ví dụ 91, Bước D và bằng cách sử dụng và bằng cách sử dụng 1-amino-2-metylpropan-2-ol (do Tyger Scientific, Inc., Ewing, NJ cung cấp).

Bước B. 3-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)-5,5-đimetyloxazoliđin-2-on.



Carbonylđiimiđazol (132mg, 0,812mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 42mg (0,081mmol) (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(2-hyđroxy-2-metylpropylamino)butan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 100, Bước A) trong đioxan (2705µl). Hỗn hợp phản ứng này được làm tăng nhiệt độ đến 100° trong 6 giờ. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (cột C_{18} OBD 10µm điều chế Sunfire™ (do Waters, Milford, MA cung cấp) (rửa giải: građien rửa giải 60% đến 85% MeCN/nước (0,1% TFA)) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước C. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(5,5-đimetyl-2-oxooxazoliđin-3-yl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic.

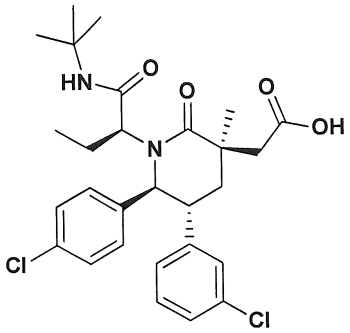
Natri periođat (31,5mg, 0,147mmol), tiếp theo ruteni(III) clorua hyđrat xúc tác (4,15mg, 0,018mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy nhanh chứa 20mg (0,037mmol) 3-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)-5,5-đimetyloxazoliđin-2-on (theo Ví dụ 100, Bước B) trong hỗn hợp gồm CCl4 (210µl), MeCN (210µl), và nước (315µl). Khi phản ứng hoàn thành như được chỉ ra theo phương pháp LCMS, được axit hóa phản ứng bằng axit xitric và pha loãng bằng clorofom. Nguyên liệu không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc thông qua xelit. Hỗn hợp được chiết xuất thành etyl axetat và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô trong chân không. Bước tinh chế phần cặn theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (cột C_{18} OBD 10µm điều chế Sunfire™ (do Waters, Milford, MA cung cấp) (rửa giải: 60% đến 80% MeCN/nước (0,1% TFA), građien rửa giải) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,55 (t, *J*=7,21 Hz, 2 H) 0,94 (br. s., 2 H) 1,27 (d, *J*=2,93 Hz, 1 H) 1,33 (d, *J*=2,69 Hz, 1 H) 1,52 (t, 7 H) 1,88 - 1,99 (m, 2 H)

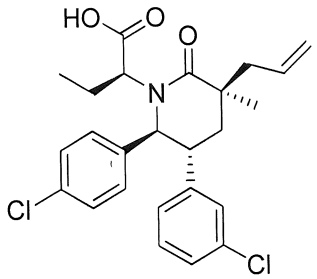
2,34 (t, *J*=13,82 Hz, 1 H) 2,71 (d, *J*=14,92 Hz, 2 H) 2,95 - 3,12 (m, 4 H) 3,29 - 3,39 (m, 2 H) 4,44 (d, *J*=10,27 Hz, 1 H) 6,73 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H) 6,95 (s, 2 H) 7,11 (t, *J*=7,70 Hz, 1 H) 7,13 - 7,20 (m, 1 H). Phổ khối (ESI) m/z = 561 (M+1).

VÍ DỤ 101

Axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(tert-butylamino)-1-oxobutan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic.



Bước A. Axit 2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoic

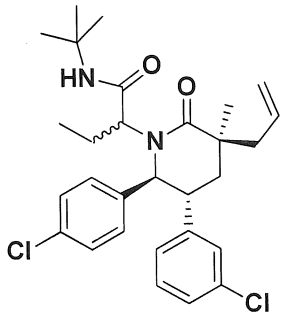


(S)-tert-butyl 2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoat (420mg, 0,813mmol) (theo Ví dụ 1, Bước F) và anisol (444µl, 4,07mmol), tiếp theo TFA (4066µl) mà đã được làm lạnh trước đến 0°C được bổ sung vào bình đáy tròn loại dung tích 15ml. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, pha loãng bằng 50ml ete, và các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng 20ml nước, dung dịch $NaHCO_3$/ NaCl bão hòa cho đến khi trung hòa, sau đó được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: građien rửa giải 0% đến 20% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

1H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ ppm 7,25 (1 H, s), 7,07 - 7,19 (2 H, m), 7,00 (3 H, br. s.), 6,76 (1 H, d, J=7,4 Hz), 5,77 - 5,93 (1 H, m), 5,15 - 5,25 (2 H, m), 4,58 (1 H, d, J=10,8 Hz), 3,35 (1 H, br. s.), 3,23 - 3,33 (1 H, m), 2,62 (2 H, d, J=7,2 Hz), 2,27 (1

H, dquin, J=14,6, 7,5, 7,5, 7,5, 7,5 Hz), 2,14 (1 H, t, J=13,5 Hz), 1,99 (1 H, dd, J=13,7, 2,9 Hz), 1,50 - 1,64 (1 H, m), 1,29 (3 H, s), 0,66 (3 H, t, J=7,4 Hz).

Bước B. 2-((5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-N-tert-butylbutanamit



2 đương lượng HATU (134mg, 0,352mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoic (81mg, 0,176mmol) (theo Ví dụ 101, Bước A) trong DMF khô (880µl) với 3 đương lượng TEA (73,6µl, 0,528mmol) ở 0°. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0° trong 5 phút, tiếp theo bổ sung t-butyl amin (25,7mg, 0,352mmol) vào. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút ở 0°, làm nguội bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và chiết vào EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: građien rửa giải 0% đến 30% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể.

Bước C. Axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(tert-butylamino)-1-oxobutan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic.

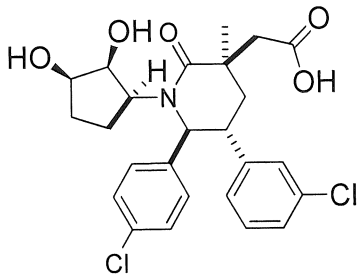
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 101, Bước B) như được bộc lộ trong Ví dụ 1, Bước H. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột C_{18} OBD 10µm điều chế Sunfire™ (do Waters, Milford, MA cung cấp) (rửa giải: građien rửa giải 55% axetonitril, nước, 0,1%TFA,).

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,71 (t, *J*=7,46 Hz, 3 H), 1,32 (s, 9 H), 1,40 (s, 3 H), 1,60 - 1,71 (m, 1 H), 2,07 - 2,25 (m, 3 H), 2,86 (d, *J*=2,20 Hz, 2 H), 3,16 (ddd, *J*=12,65, 9,60, 3,42 Hz, 1 H), 3,67 (dd, *J*=8,80, 5,62 Hz, 1 H), 4,70 (d, *J*=9,78

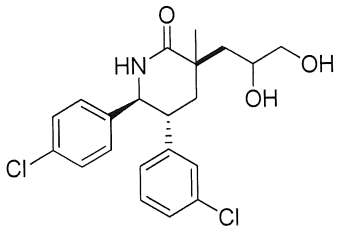
Hz, 1 H), 6,78 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 6,98 - 7,05 (m, 3 H), 7,11 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H), 7,14 - 7,19 (m, 1 H), 7,21 (d, *J*=8,56 Hz, 2 H). Phổ khối (ESI) m/z = 533 (M+1).

VÍ DỤ 102

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((1S,2S,3R)-2,3-đihyđroxyxycl-opentyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

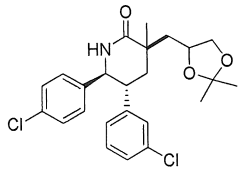


Bước A. (3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-(2,3-đihyđroxypropyl)-3-metylpiperiđin-2-on.



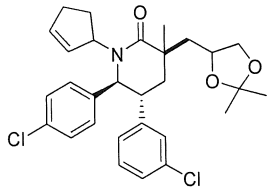
Nước (60ml), tiếp theo là 4-metylmorpholin 4-oxit (1,878g, 16,03mmol), được bổ sung vào dung dịch chứa 4g (10,69mmol) (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 71, Bước D) trong 100ml THF. Hỗn hợp phản ứng đục trở thành trong trong thời gian 5 phút và osmi(VIII) oxit (dung dịch nước 4%) (0,340ml, 0,053mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng vẫn còn trong. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Osmi(VIII) oxit (dung dịch nước 4%) (0,1ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Dung dịch NaCl bão hòa được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng các chất đồng phân không đối quang theo tỷ lệ 1:1.

Bước B. (3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-((2,2-đimetyl-1,3-đioxolan-4-yl)metyl)-3-metylpiperiđin-2-on



CSA (0,279g, 1,200mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-(2,3-đihyđroxypropyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 102, Bước A) (4,900g, 12,00mmol) và 2,2-đimetoxypropan (14,76ml, 120mmol) trong N,N-đimetylformamit (34ml) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng này được để khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng này được dừng bằng natri bicacbonat (100ml) và EtOAc (100ml). Các lớp được tách và lớp hữu cơ được rửa ba lần bằng dung dịch natri cacbonat bão hòa (100ml). Các lớp nước được kết hợp và chiết bằng EtOAc (200ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô bằng natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

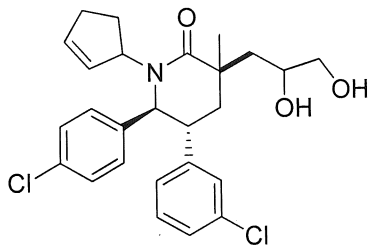
Bước C. (3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopent-2-enyl)-3-((2,2-đimetyl-1,3-đioxolan-4-yl)metyl)-3-metylpiperiđin-2-on



Toluen (15ml) được bổ sung vào (3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-((2,2-đimetyl-1,3-đioxolan-4-yl)metyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 102, Bước B) (0,909g, 2,027mmol) và hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Bước này được lặp lại ba lần. THF không chứa chất ức chế (20ml) được bổ sung vào và dung dịch này được làm lạnh đến -78°C. Butyllithi trong pentan (2,0M) (1,014ml, 2,027mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào và hỗn hợp phản ứng này vẫn là không màu. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến 0°C và màu của hỗn hợp phản ứng chuyển thành màu vàng rất nhạt. nBuLi trong pentan (2,0M) được bổ sung nhỏ giọt cho đến khi hỗn hợp phản ứng này giữa được màu vàng sáng. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến -78°C và 3-bromxyclopent-1-en (0,4g, 2,72mmol) mới được điều chế trong

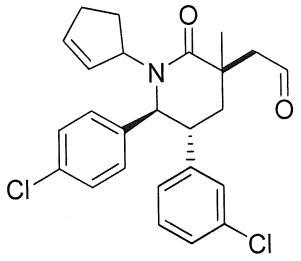
THF (2ml) được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng này được bọc bằng lá kim loại và được làm ấm đến 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Phản ứng này được dừng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: 0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng màng không màu.

Bước D. (3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopent-2-enyl)-3-(2,3-đihyđroxypropyl)-3-metylpiperiđin-2-on



Dung dịch nước HCl (1M) (3013µl, 3,01mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopent-2-enyl)-3-((2,2-đimetyl-1,3-đioxolan-4-yl)metyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 28, Bước C) (310mg, 0,603mmol) trong THF (3ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 19 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và các lớp được tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, dung dịch nước NaCl bão hòa và làm khô trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

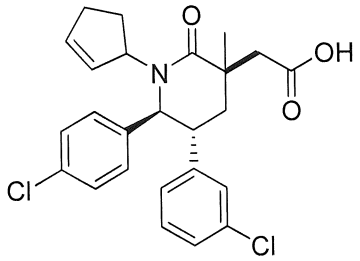
Bước E. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopent-2-enyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetalđehyt



Natri periođat (258mg, 1,206mmol) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào dung dịch chứa (3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopent-2-enyl)-3-

(2,3-đihyđroxypropyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 102, Bước D) (286mg, 0,603mmol) trong THF (3ml) và nước (3ml). Huyền phù đặc được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó được pha loãng bằng EtOAc và các lớp được tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch $Na_2S_2O_3$ bão hòa và dung dịch nước NaCl bão hòa và làm khô trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước F. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopent-2-enyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Chất phản ứng Jones (0,5ml) mới điều chế được ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopent-2-enyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetalđehyt (theo Ví dụ 102, Bước E) (267mg, 0,604mmol) trong axeton (4ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút trước khi được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước và dung dịch nước NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: 50% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng màng không màu ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang theo tỷ lệ 3,6:1.

Bước G. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((1S,2S,3R)-2,3-đihyđroxyxyclopentyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Nước (0,25ml) và tBuOH (0,2ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào dung dịch chứa axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopent-2-enyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (theo Ví dụ 102, Bước F) (94mg, 0,205mmol) trong THF (1,0ml). NMO (36,0mg, 0,308mmol) được bổ sung vào, tiếp theo là osmi tetroxit (dung dịch nước 4%) (1,303µl, 0,205µmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Nước (10ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết hai lần bằng DCM. Các lớp hữu cơ được kết hợp

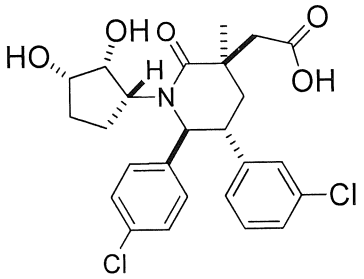
và làm khô trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm. Cặn, chứa hỗn hợp gồm ba chất đồng phân lập thể, được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột: cột Gemini-NX C_{18} 5um; do Phenomonex, Torrance, CA cung cấp; chất rửa giải: 30% đến 50% MeCN + 0,1% dung dịch nước TFA + 0,1% TFA, trong 20 phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất đồng phân rửa giải ra đầu tiền.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 1,21 - 1,36 (3 H, m), 1,38 (3 H, s), 1,53 - 1,56 (2 H, m), 2,20 - 2,02 (3 H, m), 2,22 (1 H, t, *J* = 13,2 Hz), 2,62 - 2,78 (1 H, m), 2,85 - 3,00 (1 H, m), 3,00 - 3,13 (1 H, m), 4,06 - 4,17 (1 H, m), 4,35 (1 H, br s), 4,70 (1 H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,76 - 6,88 (1 H, m), 6,93 - 7,12 (4 H, m), 7,12 - 7,25 (3 H, m). Phổ khối (ESI) m/z = 492 $[M + H]^+$.

Rửa giải tiếp tạo ra hợp chất theo Ví dụ 103 ở dạng chất đồng phân rửa giải ra sau cùng.

VÍ DỤ 103

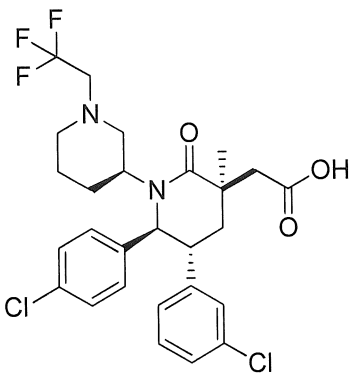
Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((1R,2R,3S)-2,3-đihyđroxyxyclopentyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



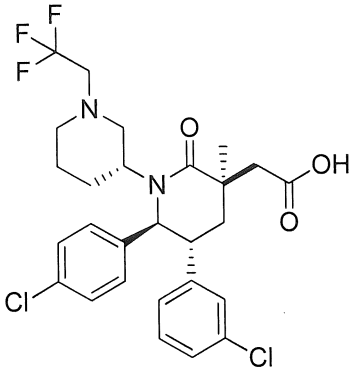
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 1,19 - 1,38 (1 H, m) 1,38 - 1,50 (3 H, m) 1,38 - 1,50 (1 H, m) 1,71 - 1,98 (2 H, m) 2,06 - 2,27 (3 H, m) 2,33 (1 H, d, *J* = 8,2 Hz) 2,70 - 2,79 (1 H, m) 2,79 - 2,90 (1 H, m) 3,20 - 3,37 (2 H, m) 3,40 (1 H, d, *J* = 5,1 Hz) 3,86 (1 H, br. s.) 4,50 (1 H, d, *J* = 10,2 Hz) 6,67 - 6,77 (1 H, m) 6,93 - 7,07 (1 H, m) 7,06 - 7,19 (3 H, m) 7,23 (3 H, d, *J* = 8,6 Hz). Phổ khối (ESI) m/z = 492 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 104

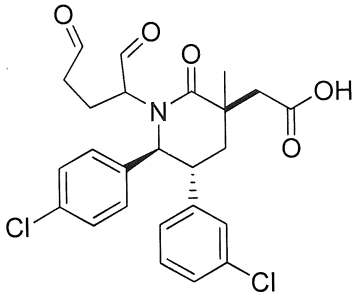
Axit 2-((3R,3'S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1'-(2,2,2-trifloetyl)-1,3'-bipiperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,3'R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1'-(2,2,2-trifloetyl)-1,3'-bipiperiđin-3-yl)axetic



hoặc



Bước A. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1,5-đioxopentan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic.



Natri periođat (134mg, 0,626mmol) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào dung dịch chứa axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2,3-đihyđroxyxyclopentyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (theo Ví dụ 102, Bước F) (110mg, 0,223mmol) trong THF (3ml) và nước (3ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút và pha loãng bằng EtOAc và các lớp được tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước $Na_2S_2O_3$ bão hòa, dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước B.

Axit 2-((3R,3'S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1'-(2,2,2-trifloetyl)-1,3'-bipiperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,3'R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1'-(2,2,2-trifloetyl)-1,3'-bipiperiđin-3-yl)axetic

(Chất đồng phân 1)

2,2,2-trifloetanamin (9,24µl, 0,118mmol) và natri triaxetoxybohyđrua (76mg, 0,359mmol) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào dung dịch chứa axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1,5-đioxopentan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (theo Ví dụ 104, Bước A) (55mg, 0,112mmol) trong DCE

(1ml). Hỗn hợp phản ứng đục được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm, pha loãng bằng DCM và rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và dung dịch nước NaCl bão hòa. Các lớp được tách và lớp nước được chiết ba lần bằng DCM. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột: cột Gemini-NX C_{18} 5um; do Phenomonex, Torrance, CA cung cấp; chất rửa giải: 40% MeCN + 0,1% dung dịch nước TFA + 0,1% TFA, trong 20 phút) và cô trong chân không để tạo ra chất đồng phân không đối quang rửa giải ra đầu tiên. Cặn được hòa tan trong DCM (1ml) và HCl trong ete (1M) (1ml) được bổ sung vào và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra muối clorua của một trong số các hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất đồng phân rửa giải ra đầu tiền.

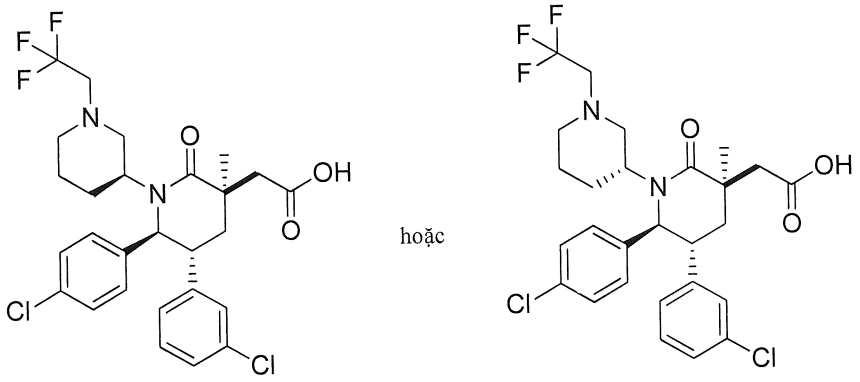
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,73 - 1,00 (4 H, m), 1,13 - 1,53 (6 H, m), 1,58 - 1,84 (2 H, m), 1,98 - 2,13 (1 H, m), 2,24 - 2,44 (1 H, m), 2,67 - 2,99 (3 H, m), 3,17 - 3,32 (1 H, m), 4,22 (2 H, t, J = 6,0 Hz), 6,65 - 6,91 (1 H, m), 7,00 (1 H, d, J = 0,6 Hz), 7,05 - 7,24 (4 H, m), 7,48 - 7,59 (1 H, m), 7,63 - 7,79 (1 H, m). Phổ khối (ESI) m/z = 557 $[M + H]^+$.

Việc rửa giải tiếp và cô trong chân không tạo ra hợp chất theo Ví dụ 105.

VÍ DỤ 105

Axit 2-((3R,3'S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1'-(2,2,2-trifloetyl)-1,3'-bipiperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,3'R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1'-(2,2,2-trifloetyl)-1,3'-bipiperiđin-3-yl)axetic

(Chất đồng phân 2)

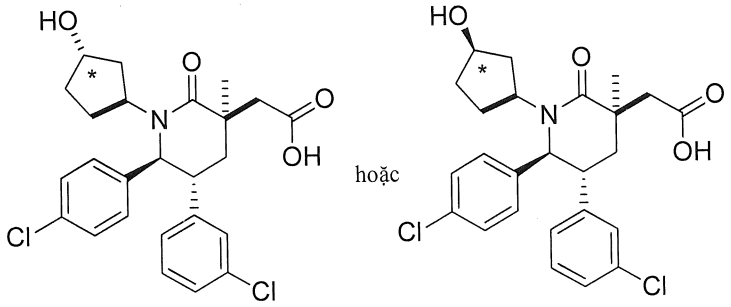


Cặn được hòa tan trong DCM (1ml) và HCl trong ete (1M) (1ml) được bổ sung vào và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra muối clorua của một trong số các hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất đồng phân rửa giải ra thứ hai.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,73 - 1,08 (7 H, m), 1,13 - 1,50 (7 H, m), 1,69 (6 H, d, *J* = 6,1 Hz), 7,54 (4 H, dd, *J* = 5,7 và 3,3 Hz), 7,72 (4 H, dd, *J* = 5,7 và 3,3 Hz). Phổ khối (ESI) m/z = 557 $[M + H]^+$.

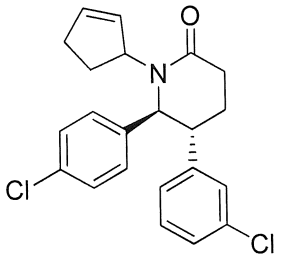
VÍ DỤ 106

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((1S,3S)-3-hyđroxyxyclopentyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((1S,3R)-3-hyđroxyxyclopentyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



** hóa học lập thể chưa biết*

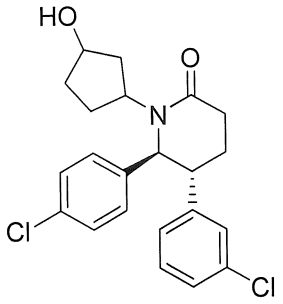
Bước A. (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopent-2-enyl)piperiđin-2-on.



Dịch phân tán chứa dung dịch natri hyđrua 60% trong dầu khoáng (1,016g, 25,4mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3,25g (10,16mmol) (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 1, Bước E) trong DMF (150ml) ở 0°C. Quan sát thấy hiện tượng thoát khí. Hỗn hợp phản ứng đục được khuấy ở 0°C trong 20 phút trước khi bổ sung 3-bromxyclopent-1-en (4,48g, 30,5mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng đục này ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ

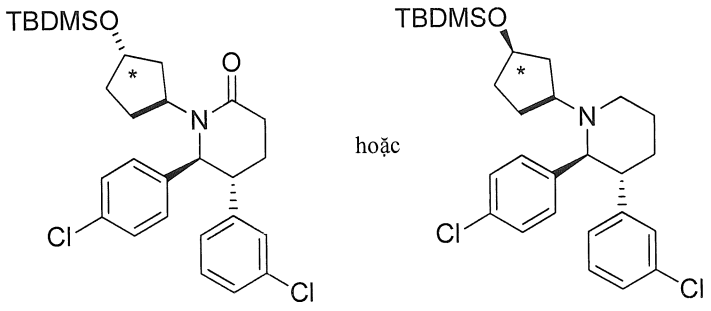
trong phòng trong 18 giờ. Phản ứng này được dừng bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa dung dịch, pha loãng bằng EtOAc và các lớp được tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch LiCl 1M, dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: 25% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang theo tỷ lệ 5:2.

Bước B. (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(3-hyđroxyxyclopentyl)piperiđin-2-on



Phức boran tetrahyđrofuran (1,0m trong THF) (1020µl, 1,020mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopent-2-enyl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 106, Bước A) (394mg, 1,020mmol) trong THF (10ml). Quan sát thấy hiện tượng thoát khí. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút trước khi bổ sung dung dịch nước NaOH (6M) vào (1,25ml) và 30% H_2O_2 (1,25ml). Hỗn hợp phản ứng này trở nên đục và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa và làm khô trên Na_2SO_4. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: 40% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang.

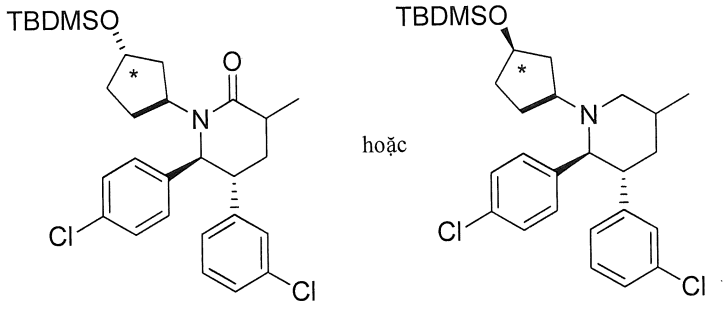
Bước C. (5R,6S)-1-((1S,3S)-3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)piperiđin-2-on hoặc (2S,3R)-1-((1S,3R)-3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)xyclopentyl)-3-(3-clophenyl)-2-(4-clophenyl)piperiđin



** hóa học lập thể chưa biết*

TBDMS-Cl (71,8mg, 0,476mmol) và imiđazol (29,5mg, 0,433mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(3-hyđroxyxyclopentyl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 106, Bước B) (175mg, 0,433mmol) trong DMF (4ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Thêm imiđazol (29,5mg, 0,433mmol) và TBDMS-Cl (71,8mg, 0,476mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ và sau đó được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng dung dịch nước LiCl 1M, dung dịch HCl 1M và dung dịch nước Na_2CO bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: 0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất đồng phân đơn lẻ chính.

Bước D. (5R,6S)-1-((1S,3S)-3-(*tert*-butylđimetylsilyloxy)xyclopentyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on hoặc (2S,3R)-1-((1S,3R)-3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)xyclopentyl)-3-(3-clophenyl)-2-(4-clophenyl)-5-metylpiperiđin

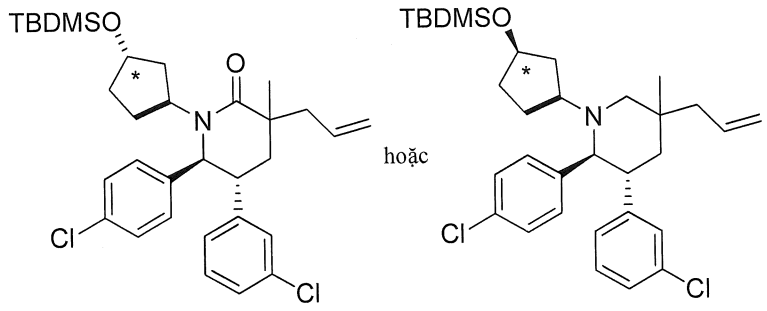


** hóa học lập thể chưa biết*

Toluen (15ml) được bổ sung vào (5R,6S)-1-((1S,3S)-3-((*tert*-butylđimetylsilyl-)oxy)xyclopentyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)piperiđin-2-on hoặc (2S,3R)-1-((1S,3R)-3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)xyclopentyl)-3-(3-clophenyl)-2-(4-clophenyl)piperiđin từ hợp chất nêu trên (theo Ví dụ 106, Bước C) (104mg,

0,201mmol) và hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Bước này được lặp lại ba lần. Cặn được hòa tan trong THF không chứa chất ức chế (2ml) mà đã được khử khí trước bằng Ar và hỗn hợp này được làm lạnh đến 0°C trong khí quyển Ar. Metyliođua (13,79µl, 0,221mmol) được bổ sung vào, tiếp theo là LHMDS (đã được khử khí trước bằng Ar) (1,0M trong THF) (221µl, 0,221mmol). Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong khí quyển Ar trong thời gian 24 giờ. Thêm LHMDS (1,0M trong THF) (221µl, 0,221mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng này được dừng bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước E. (5R,6S)-3-Alyl-1-((1S,3S)-3-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on hoặc (2S,3R)-5-alyl-1-((1S,3R)-3-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)xyclopentyl)-3-(3-clophenyl)-2-(4-clophenyl)-5-metylpiperiđin

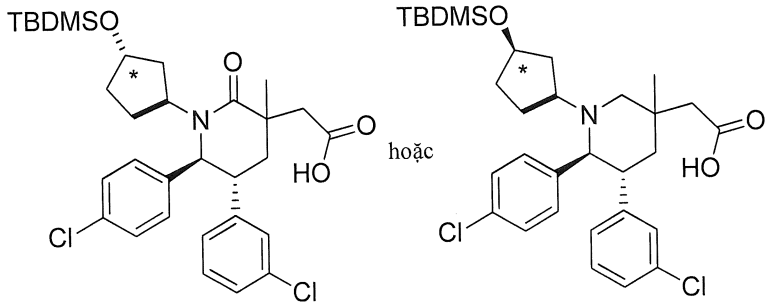


** hóa học lập thể chưa biết*

Toluen (15ml) được bổ sung vào (5R,6S)-1-((1S,3S)-3-(*tert*-butylđimetylsilyloxy)xyclopentyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on hoặc (2S,3R)-1-((1S,3R)-3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)xyclopentyl)-3-(3-clophenyl)-2-(4-clophenyl)-5-metylpiperiđin từ hợp chất nêu trên (theo Ví dụ 106, Bước D) (107mg, 0,201mmol) và hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Bước này được lặp lại ba lần. Cặn được hòa tan trong THF không chứa chất ức chế (2ml) mà đã được khử khí trước bằng Ar và hỗn hợp này được làm lạnh đến 0°C trong khí quyển Ar. Alyl bromua đã chưng cất (87µl, 1,004mmol) và LHMDS (1M trong THF) (502µl, 0,502mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trước khi làm nóng hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong

khí quyển Ar qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và thêm alyl bromua (87µl, 1,004mmol) và LHMDS (1,0M trong THF) (502µl, 0,502mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được làm tăng nhiệt độ đến 60°C trong thời gian 6 giờ trong khí quyển Ar. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và phản ứng được dừng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: 0% đến 20% MTBE trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang.

Bước F. Axit 2-((5R,6S)-1-((1S,3S)-3-(*tert*-butylđimetylsilyloxy)xyclopentyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((5R,6S)-1-((1S,3R)-3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-3-yl)axetic



** hóa học lập thể chưa biết*

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5R,6S)-3-Alyl-1-((1S,3S)-3-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on hoặc (2S,3R)-5-Alyl-1-((1S,3R)-3-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)xyclopentyl)-3-(3-clophenyl)-2-(4-clophenyl)-5-metylpiperiđin từ hợp chất nêu trên (theo Ví dụ 106, Bước E) như được bộc lộ trong Ví dụ 95, Bước D.

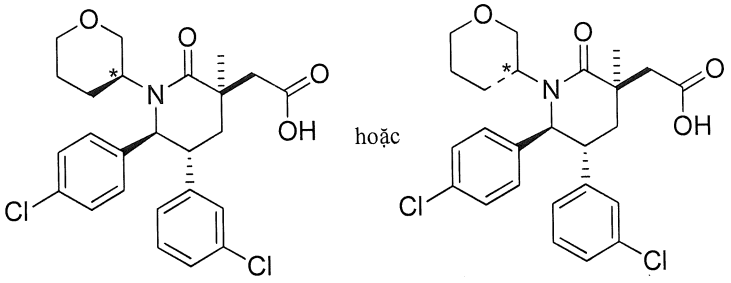
Bước G. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((1S,3S)-3-hyđroxyxyclopentyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((1S,3R)-3-hyđroxyxyclopentyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

TBAF 1,0M trong THF (262µl, 0,262mmol) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào dung dịch chứa axit 2-((5R,6S)-1-((1S,3S)-3-(*tert*-butylđimetylsilyloxy)xyclopentyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((5R,6S)-1-((1S,3R)-3-((*tert*-butylđimetylsilyl)oxy)xyclopentyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-3-yl)axetic từ hợp chất nêu trên (theo Ví dụ 106, Bước F) (31mg, 0,052mmol) trong THF (1,0ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 19 giờ trước khi được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột: cột Gemini-NX C_{18} 5um; do Phenomonex, Torrance, CA cung cấp; chất rửa giải: 45% đến 75% MeCN + 0,1% dung dịch nước TFA + 0,1% TFA) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 1,31 (3 H, s), 1,49 - 1,65 (3 H, m), 1,65 - 1,90 (3 H, m), 2,06 - 2,19 (3 H, m), 2,68 - 2,78 (1 H, m), 3,05 - 3,18 (1 H, m), 2,88 (1 H, d, *J* = 15,1 Hz), 3,35 - 3,54 (1 H, m), 4,41 - 4,49 (1 H, m), 4,68 (1 H, d, *J* = 8,0 Hz), 6,85 (1 H, dt, *J* = 7,4 và 1,7 Hz), 6,95 - 7,00 (2 H, m), 7,09 (1 H, t, *J* = 1,9 Hz), 7,15 - 7,26 (2 H, m), 7,30 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz). Phổ khối (ESI) m/z = 476 $[M + H]^+$.

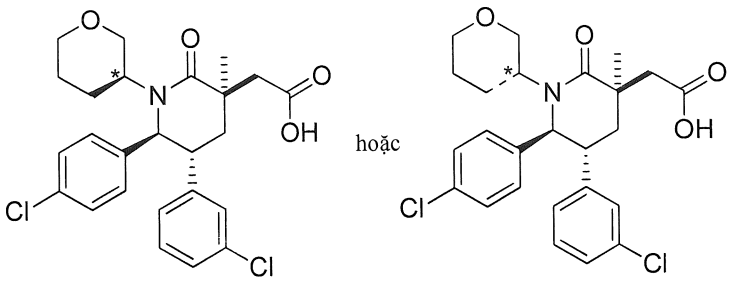
VÍ DỤ 107

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-tetrahyđro-2H-pyran-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((R)-tetrahyđro-2H-pyran-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic



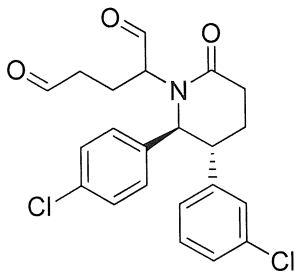
** hóa học lập thể chưa được chỉ rõ*

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-tetrahyđro-2H-pyran-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((R)-tetrahyđro-2H-pyran-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic



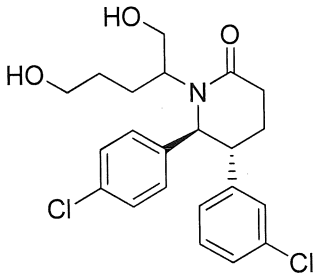
** hóa học lập thể chưa được chỉ rõ*

Bước A. 2-((2S,3R)-3-(3-clophenyl)-2-(4-clophenyl)-6-oxopiperiđin-1-yl)pentandial



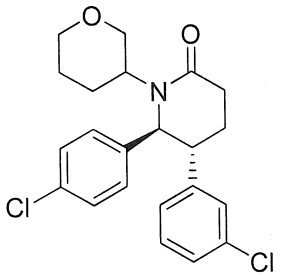
Nước (3,5ml) và tBuOH (0,2ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 454mg (1,175mmol) (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(xyclopent-2-enyl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 104, Bước A) trong THF (6ml). 4-metylmorpholin 4-oxit (207mg, 1,763mmol) được bổ sung vào, tiếp theo là dung dịch nước osmi(VIII) oxit 4% (37,3µl, 5,88 µmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Natri periođat (704mg, 3,29mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng đục được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. Nước (4ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được lọc và rửa bằng EtOAc. Dịch lọc được pha loãng bằng EtOAc và các lớp được tách. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch $Na_2S_2O_3$ bão hòa, dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4 và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước B. (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1,5-đihyđroxypentan-2-yl)piperiđin-2-on



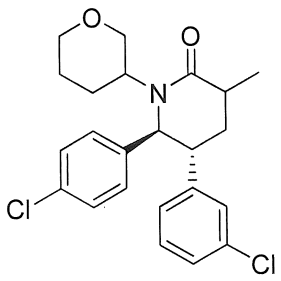
Natri bohyđrua (89mg, 2,352mmol) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào dung dịch chứa 2-((2S,3R)-3-(3-clophenyl)-2-(4-clophenyl)-6-oxopiperiđin-1-yl)pentanđial (theo Ví dụ 107, Bước A) (492mg, 1,176mmol) trong MeOH (11ml). Quan sát thấy hiện tượng thoát khí. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: 50% đến 100% EtOAc trong hexan và sau đó 10% MeOH trong DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước C. (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(tetrahyđro-2H-pyran-3-yl)piperiđin-2-on



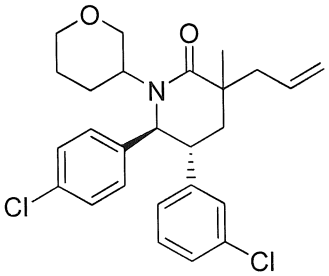
Triphenylphosphin (119mg, 0,455mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1,5-đihyđroxypentan-2-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 107, Bước B) (192mg, 0,455mmol) trong THF (5ml) ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo là bổ sung nhỏ giọt điisopropyl azođicarboxylat (89µl, 0,455mmol). Hỗn hợp phản ứng này chuyển sang màu vàng trong khi bổ sung và sau đó trở thành không màu trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: 0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang.

Bước D. (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(tetrahyđro-2H-pyran-3-yl)piperiđin-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(tetrahyđro-2H-pyran-3-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 107, Bước C) như được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước B.

Bước E. (5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(tetrahyđro-2H-pyran-3-yl)piperiđin-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể từ (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(tetrahyđro-2H-pyran-3-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 107, Bước D) như được bộc lộ trong Ví dụ 71 Bước C.

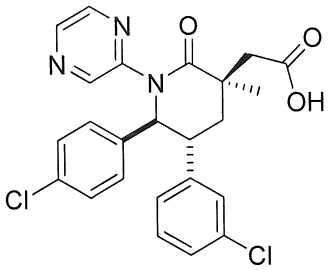
Bước F. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-tetrahyđro-2H-pyran-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((R)-tetrahyđro-2H-pyran-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(tetrahyđro-2H-pyran-3-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 107, Bước E) như đã bộc lộ trong Ví dụ 42, Bước C. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột: cột Gemini-NX C_{18} 5um; do Phenomonex, Torrance, CA cung cấp; chất rửa giải: 0% đến 100% MeCN + 0,1% dung dịch nước TFA + 0,1% TFA) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở một dạng đồng phân lập thể chưa được chỉ rõ.

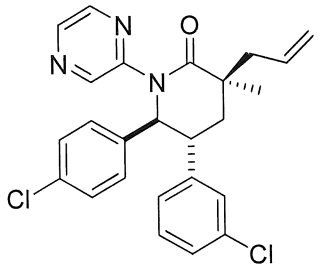
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 1,40 (3 H, s), 1,49 - 1,84 (3 H, m), 2,01 - 2,16 (3 H, m), 2,39 (1 H, dd, *J* = 12,3 và 4,3 Hz), 2,66 - 2,77 (1 H, m), 2,90 - 3,10 (2 H, m), 3,22 - 3,33 (1 H, m), 3,48 (1 H, br. s.), 3,69 - 3,79 (1 H, m), 4,24 (1 H, t, *J* = 10,5 Hz), 4,42 (1 H, d, *J* = 9,4 Hz), 6,72 (1 H, d, *J* = 7,6 Hz), 6,89 - 7,04 (3 H, m), 7,06 - 7,26 (4 H, m). Phổ khối (ESI) m/z = 476 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 108

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pyrazin-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic



Bước A. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(pyrazin-2-yl)piperiđin-2-on



(3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 71, Bước D) (100mg, 0,27mmol), 2-iođopyrazin (170µl, 0,80mmol) và xezi cacbonat (220mg, 0,67mmol) được hòa tan trong 2,7ml 1,4-đioxan. Bình phản ứng này được sục argon, đồng (I) iođua (5,1mg, 27µmol) và TMEDA (11µl, 80 µmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được để khuấy ở 110°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, tôi bằng nước và chiết (2 x EtOAc). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (0% đến 50% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn không màu.

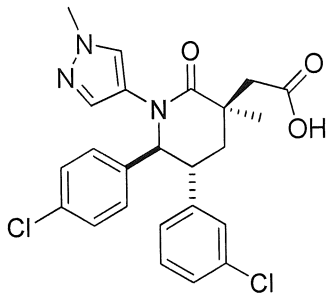
Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pyrazin-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic.

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(pyrazin-2-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 108, Bước A) như được bộc lộ trong Ví dụ 42 Bước C để tạo ra chất rắn màu trắng.

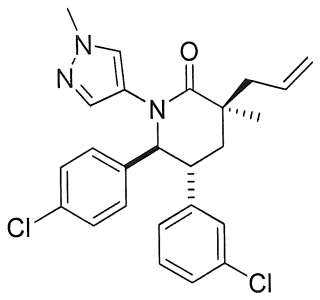
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,42 (s, 3 H), 2,30 - 2,39 (m, 1 H), 2,39 - 2,49 (m, 1 H), 2,60 (d, J = 14,67 Hz, 1 H), 3,07 (d, J = 12,52 Hz, 1 H), 3,71 - 3,81 (m, 1 H), 5,50 (d, J = 10,76 Hz, 1 H), 6,96 - 7,03 (m, 2 H), 7,04 - 7,11 (m, 3 H), 7,12 - 7,17 (m, 2 H), 7,19 (br. s., 1 H), 8,16 (br. s., 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,62 (br. s., 1 H). MS (ESI) 470,2 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 109

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic.



Bước A. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)piperiđin-2-on.



(3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 71, Bước D) (90mg, 0,24mmol), 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (125mg, 0,60mmol), điaxetoxyđồng (44mg, 0,24mmol) và N,N-đimetylpyriđin-4-amin (88mg, 0,72mmol) được hòa tan trong 1,2ml toluen. Natri bis(trimetylsilyl)amit (480µl, 0,48mmol) được bổ sung vào và thiết

bị phản ứng được lắp thiết bị ngưng hồi lưu và để khuấy ở 115°C trong 13 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, tôi bằng nước và chiết (2 x EtOAc). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh (0% đến 60% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn không màu.

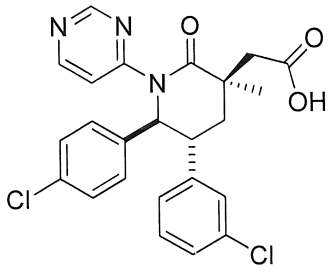
Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic.

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 108, Bước A) như được bộc lộ trong Ví dụ 42, Bước C để tạo ra chất rắn màu trắng.

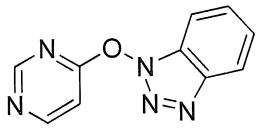
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,42 (s, 3 H), 2,25 - 2,33 (m, 1 H), 2,31 - 2,44 (m, 1 H), 2,60 (d, J = 12,91 Hz, 1 H), 3,01 (d, J = 13,30 Hz, 1 H), 3,47 - 3,59 (m, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 5,06 (d, J = 10,37 Hz, 1 H), 6,95 - 7,05 (m, 3 H), 7,09 (d, J = 8,41 Hz, 2 H), 7,12 - 7,20 (m, 3 H), 7,24 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H). MS (ESI) 472,2 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 110

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pyrimiđin-4-yl-)piperiđin-3-yl)axetic.



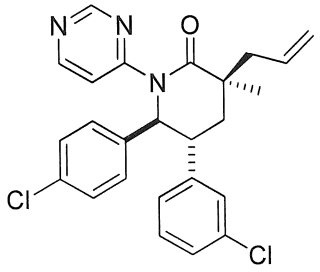
Bước A. 1-(Pyrimiđin-4-yloxy)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol



2,3,4,6,7,8,9,10-octahyđropyrimiđo[1,2-a]azepin (820µl, 5,5mmol) được bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa pyrimiđin-4-ol (350mg, 3,6mmol) và (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yloxy)tris(đimetylamino)phosphoni

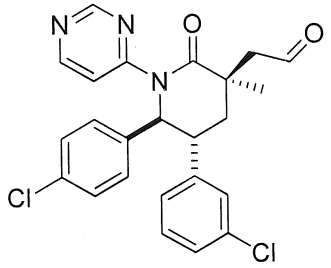
hexaflophosphat(V) (1,9g, 4,4mmol) trong 24ml axetonitril. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ, dung môi phản ứng được loại bỏ dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh (0% đến 70% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu vàng nhạt.

Bước B. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(pyrimiđin-4-yl)piperiđin-2-on



Natri hyđrua (huyền phù ở nồng độ 60% trong dầu khoáng, 13mg, 0,32mmol) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 71, Bước D) (100mg, 0,27mmol) trong 1,3ml DMSO. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 5 phút, và xử lý bằng 1-(pyrimiđin-4-yloxy)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (theo Ví dụ 110, Bước A) (170mg, 0,80mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 110°C trong 13 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, tôi bằng nước và chiết (2 x EtOAc). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh (0% đến 45% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn không màu.

Bước C. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pyrimiđin-4-yl)piperiđin-3-yl)axetalđehyt



Osmi tetroxit (1,7mg, 6,6µmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(pyrimiđin-4-yl)piperiđin-2-on (theo

Ví dụ 110, Bước B) (60mg, 0,13mmol) trong hỗn hợp gồm tetrahyđrofuran (2,7ml) và nước (880µl). Sau 5 phút, natri periođat (89mg, 0,46mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua Celite® (do J.T. Baker, Phillipsberg, NJ cung cấp, điatomit) và rửa bằng EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh (0% đến 75% EtOAc/hexan, građien rửa giải) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn không màu.

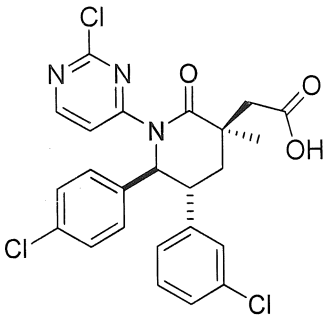
Bước D. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pyrimiđin-4-yl)piperiđin-3-yl)axetic.

Dung dịch chứa natri clorit (37mg, 0,55mmol) và natri đihyđrophosphat (4,8mg, 50µmol) trong 550µl nước ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào dung dịch chứa 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pyrimiđin-4-yl)piperiđin-3-yl)axetalđehyt (theo Ví dụ 110, Bước C) (25mg, 55µmol) trong hỗn hợp gồm 2-metylpropan-2-ol (1,0ml) và 2-metyl-2-buten (55µl, dung dịch 2,0M trong THF, 0,11mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ trước khi nó được tôi bằng nước và chiết (2 x EtOAc). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp dùng đĩa điều chế silicagel (10% MeOH/DCM) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn không màu.

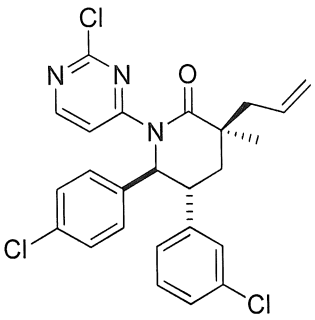
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,43 (s, 3 H), 2,21 - 2,27 (m, 1 H), 2,29 - 2,36 (m, 1 H), 2,84 - 2,95 (m, 2 H), 3,34 - 3,42 (m, 1 H), 5,71 (d, J = 9,78 Hz, 1 H), 6,85 - 6,92 (m, 3 H), 7,01 (d, J = 8,31 Hz, 2 H), 7,10 - 7,16 (m, 2 H), 7,18 - 7,22 (m, 1 H), 7,63 (d, J = 5,38 Hz, 1 H), 8,49 (d, J = 5,38 Hz, 1 H), 8,82 (s, 1 H). MS (ESI) 470,2 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 111

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2-clopyrimiđin-4-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic.

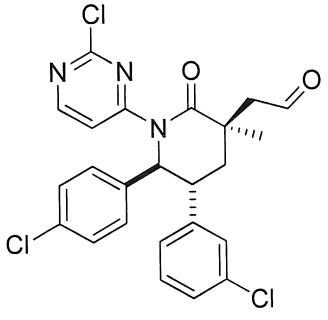


Bước A. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2-clopyrimiđin-4-yl)-3-metylpiperiđin-2-on.



Natri hyđrua (huyền phù ở nồng độ 60% trong dầu khoáng, 32mg, 0,80mmol) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 71, Bước D) (100mg, 0,27mmol) trong 1,1ml DMSO. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 15 phút, và xử lý bằng 2,4-điclopyrimiđin (200mg, 1,3mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và tôi bằng nước và chiết (2 x EtOAc). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp dùng đĩa điều chế silicagel (50% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn không màu.

Bước B. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2-clopyrimiđin-4-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetalđehyt



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2-clopyrimiđin-4-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 111, Bước A) như được bộc lộ trong Ví dụ 110, Bước C để tạo ra chất rắn màu trắng.

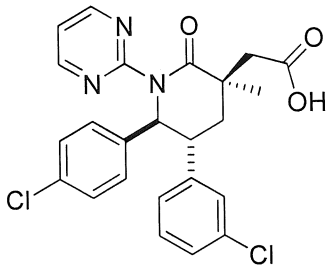
Bước C. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2-clopyrimiđin-4-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic.

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(2-clopyrimiđin-4-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetalđehyt (theo Ví dụ 111, Bước B) như được bộc lộ trong Ví dụ 110 Bước D để tạo ra bọt màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,48 (s, 3 H), 2,29 (d, J = 3,91 Hz, 1 H), 2,33 (d, J = 12,52 Hz, 1 H), 2,86 (d, J = 14,87 Hz, 1 H), 3,06 (d, J = 14,67 Hz, 1 H), 3,31 - 3,41 (m, 1 H), 5,65 (d, J = 10,37 Hz, 1 H), 6,83 - 6,87 (m, 1 H), 6,88 - 6,93 (m, 2 H), 7,04 - 7,07 (m, 1 H), 7,07 - 7,10 (m, 2 H), 7,15 (m, 1 H), 7,18 - 7,23 (m, 1 H), 7,70 (d, J = 5,67 Hz, 1 H), 8,39 (d, J = 5,7 Hz, 1 H). MS (ESI) 504,0 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 112

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pyrimiđin-2-yl-)piperiđin-3-yl)axetic.

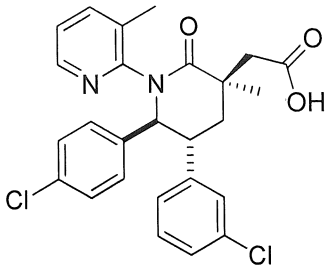


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 71, Bước D) và 2-clopyrimiđin như được bộc lộ trong Ví dụ 111, tiếp theo chuyển hóa thành axit như được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F.

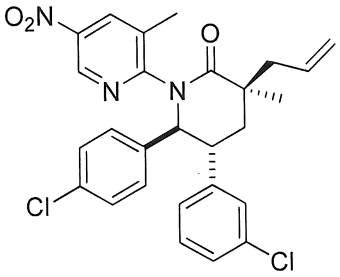
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,49 (s, 3 H), 2,34 - 2,40 (m, 2 H), 2,94 (d, J = 14,18 Hz, 1 H), 3,10 (d, J = 13,45 Hz, 1 H), 3,50 (td, J = 10,88 và 3,91 Hz, 1 H), 5,46 (d, J = 10,27 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 7,34 Hz, 1 H), 6,93 - 7,01 (m, 5 H), 7,11 (t, J = 8,19 Hz, 1 H), 7,14 - 7,18 (m, 2 H), 8,56 (d, J = 4,9 Hz, 2 H). MS (ESI) 470,2 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 113

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(3-metylpyriđin-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic.

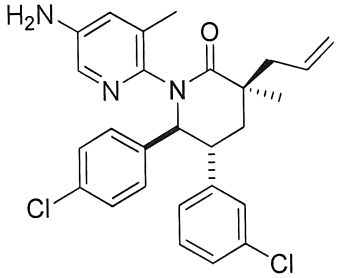


Bước A. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(3-metyl-5-nitropyriđin-2-yl)piperiđin-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 71, Bước D) và 2-clo-3-metyl-5-nitropyriđin như được bộc lộ trong Ví dụ 111, Bước A để tạo ra chất rắn màu vàng nhạt.

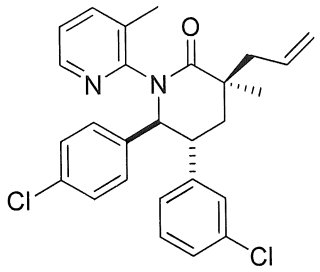
Bước B. (3S,5R,6S)-3-alyl-1-(5-amino-3-metylpyriđin-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on



(3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(3-metyl-5-nitropyriđin-2-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 113, Bước A) (120mg, 0,23mmol) và thiếc(II) clorua đihyđrat (260mg, 1,1mmol) được hòa tan trong 2,3ml etyl axetat. Thiết bị phản ứng này được lắp thiết bị ngưng hồi lưu và khuấy ở 90°C trong 4 giờ. Hỗn hợp

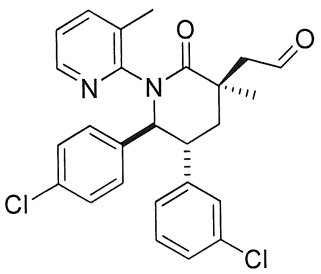
phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, tôi bằng dung dịch NaOH 1M và chiết (2 x EtOAc). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh (građien rửa giải 0% đến 90% EtOAc/Hex) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn không màu.

Bước C. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(3-metylpyriđin-2-yl)piperiđin-2-on



Dung dịch HCl 3,0M (730µl, 2,2mmol) ở 0°C được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-1-(5-amino-3-metylpyriđin-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 113, Bước B) (89mg, 0,185mmol) trong 1,4-đioxan (4,0ml) và axit axetic (0,50ml). Sau khi hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 5 phút, hyđro peroxit (6% trọng lượng dung dịch nước, 95µl, 0,185mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào, tiếp theo là natri nitrit (46mg, 0,74mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 giờ ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, làm nguội bằng dung dịch NaOH 1M và chiết (2 x EtOAc). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh (građien rửa giải 0% đến 55% EtOAc/Hex) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn không màu.

Bước D. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(3-metylpyriđin-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetalđehyt



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(3-metylpyriđin-2-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 113, Bước C) như được bộc lộ trong Ví dụ 110, Bước C để tạo ra chất rắn màu trắng.

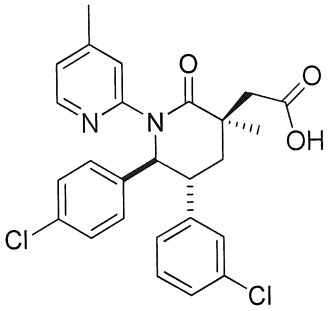
Bước E. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(3-metylpyriđin-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(3-metylpyriđin-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetalđehyt (theo Ví dụ 113, Bước D) như được bộc lộ trong Ví dụ 110 Bước D để tạo ra bọt màu trắng.

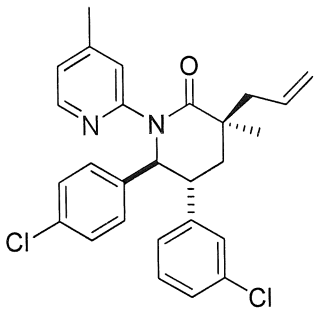
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,54 (s, 3 H), 2,12 (s, 3 H), 2,29 (dd, J = 14,31 và 3,06 Hz, 1 H), 2,50 (t, J = 13,82 Hz, 1 H), 2,92 - 3,01 (m, 1 H), 3,07 - 3,17 (m, 1 H), 3,56 - 3,67 (m, 1 H), 5,51 (d, J = 11,00 Hz, 1 H), 6,90 - 7,02 (m, 5 H), 7,05 - 7,15 (m, 4 H), 7,45 (d, J = 7,09 Hz, 1 H), 8,30 (d, J = 3,67 Hz, 1 H). MS (ESI) 483,2 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 114

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic.



Bước A. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)piperiđin-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 71, Bước D) và 2-clo-4-

metyl-5-nitropyriđin như được bộc lộ trong Ví dụ 113, bước A đến bước C để tạo ra chất rắn màu trắng.

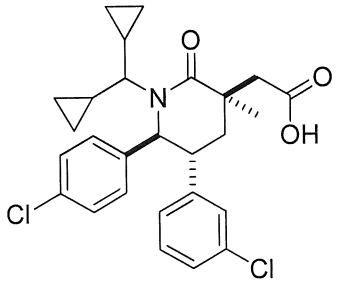
Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic.

Nước (1,0ml), tiếp theo là 2-metylpropan-2-ol (100µl), ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(4-metylpyriđin-2-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 114, Bước A) (73mg, 0,16mmol) trong 780µl tetrahyđrofuran. Hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng 4-metylmorpholin 4-oxit (28mg, 0,24mmol), tiếp theo osmi tetroxit (2,0mg, 7,8 µmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng dung dịch 1,25M chứa chất phản ứng Jones (190µl, 0,24mmol) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng này được dừng bằng nước và chiết (3 x EtOAc). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) trên cột Eclipse (do Agilent Technologies, Santa, Clara, CA cung cấp) (građien rửa giải 20% đến 80% axetonitril/nước,) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn không màu.

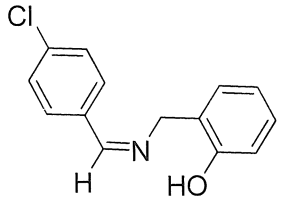
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,49 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,28 (dd, J = 14,2 và 3,2 Hz, 1 H), 2,42 (t, J = 13,45 Hz, 1 H), 2,96 (m, 1 H), 3,04 (m, 1 H), 3,39 (ddd, J = 12,9, 10,2 và 3,1 Hz, 1 H), 5,57 (d, J = 10,3 Hz, 1 H), 6,81 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 6,86 - 6,92 (m, 3 H), 6,99 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,08 - 7,13 (m, 2 H), 7,13 - 7,18 (m, 2 H), 8,13 (d, J = 5,1 Hz, 1 H). MS (ESI) 483,2 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 115

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(đixyclopropylmetyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



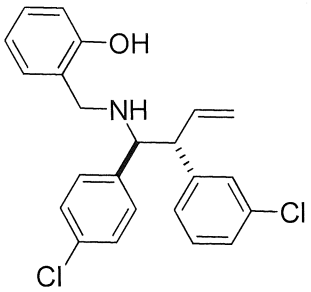
Bước A. (Z)-2-((4-clobenzyliđenamino)metyl)phenol



4-clobenzalđehyt (3,86ml, 32,8mmol) được bổ sung vào huyền phù được khuấy chứa 2-(aminometyl) phenol, (4,0g, 32,5mmol) trong etanol (65ml). Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ và 100ml toluen được bổ sung vào và cô trong chân không hai lần. Imin thu được được làm khô trong chân không qua đêm và sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d6*) δ ppm 9,47 (1 H, br. s.), 8,44 (1 H, s), 7,79 (2 H, d, *J*=8,6 Hz), 7,51 (2 H, d, *J*=8,6 Hz), 7,16 (1 H, dd, *J*=7,3, 1,6 Hz), 7,08 (1 H, td, *J*=7,6, 1,6 Hz), 6,72 - 6,87 (2 H, m), 4,71 (2 H, s).

Bước B. 2-(((1S,2R)-2-(3-clophenyl)-1-(4-clophenyl)but-3-enylamino)metyl)phenol

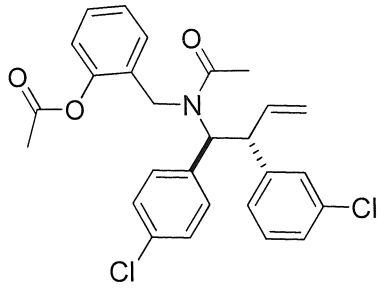


0,173g (0,2mmol) 1,3-bis-(2,4,6-trimetylphenyl)-2-(imiđazoliđinyliđen)(điclophenylmetylen)(trixyclohexylphosphin)ruteni ("chất xúc tác Grubb thế hệ 2") được bổ sung vào dung dịch chứa 1,42g (5,3mmol) (4S,5S)-2-alyl-2-clo-3,4-đimetyl-5-phenyl-[1,3,2]-oxazasiloliđin (điều chế được theo *J.Am.Chem.Soc.* 124, 7920, **2002**) và 1-clo-3-vinylbenzen (1,69g, 12,21mmol) trong DCM (12ml) và DCE (12ml). Hỗn hợp thu được được loại khí hai lần và sau đó được làm tăng nhiệt độ để hồi lưu trong thời gian 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Imin, từ bước nêu trên (Bước A) (1,0g, 4,07mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được làm tăng nhiệt độ để hồi lưu trong thời gian 14 giờ, và sau đó đã được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và tôi bằng cách bổ sung 8ml etanol vào. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat (120ml) và rửa bằng nước (30ml) và dung dịch NaCl

bão hòa dung dịch (30ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và dịch lọc được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, (rửa giải: hexan/etyl axetat theo tỷ lệ 90/10-65/35) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (500 MHz, axetonitril-*d*3) δ ppm 7,52 (2 H, d, *J*=8,3 Hz), 7,23 - 7,37 (3 H, m), 7,10 - 7,17 (3 H, m), 7,06 (1 H, d, *J*=8,1 Hz), 6,92 - 7,03 (2 H, m), 6,88 (1 H, td, *J*=7,5, 1,0 Hz), 6,14 (1 H, dt, *J*=16,4, 9,8 Hz), 5,72 (1 H, d, *J*=16,4 Hz), 5,47 (1 H, dd, *J*=9,8, 1,2 Hz), 4,35 - 4,47 (1 H, m), 4,25 - 4,35 (1 H, m), 4,05 (1 H, d, *J*=13,4 Hz), 3,78 (1 H, d, *J*=13,4 Hz). MS (ESI) $[M+H]^+$, 398,0.

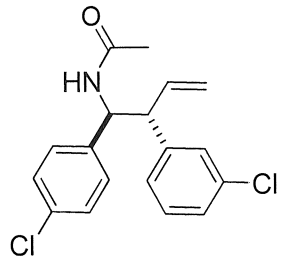
Bước C. 2-((N-((1S,2R)-2-(3-clophenyl)-1-(4-clophenyl)but-3-enyl)axetamiđo)metyl)phenyl axetat



Axetic anhyđrit (0,55ml, 5,80mmol) ở 0°C được bổ sung vào dung dịch chứa 1,1g (2,76mmol) 2-(((1S,2R)-2-(3-clophenyl)-1-(4-clophenyl)but-3-enylamino)metyl)phenol (theo Ví dụ 115, Bước B) và trietylamin (0,85ml, 6,08mmol) trong hỗn hợp gồm THF (5,0ml) và DCM (5,0ml). Nhiệt độ của phản ứng được làm tăng từ từ đến nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Khi phân tích LCMS chỉ thị rằng phản ứng đã kết thúc, thì 100ml etyl axetat được bổ sung vào và các chất hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt bằng nước (30ml), axit xitric (30ml, 1M), $NaHCO_3$ dung dịch (30ml) và dung dịch NaCl bão hòa dung dịch (30ml), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và dịch lọc được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. Sản phẩm thô được sử dụng không cần tinh chế thêm.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,05 - 7,14 (4 H, m), 6,91 - 7,05 (6 H, m), 6,88 (1 H, d, *J*=7,4, Hz), 6,81 (1 H, t, *J*=7,5 Hz), 6,42 (1H, m), 5,95 (1 H, dt, *J*=16,8, 9,6 Hz), 4,97 - 5,18 (2 H, m), 4,24 - 4,45 (2H, m), 4,05 (1 H, q, *J*=7,0 Hz), 2,31 (3 H, s), 1,91 (3 H, s). MS (ESI) $[M+H]^+$, 482,0.

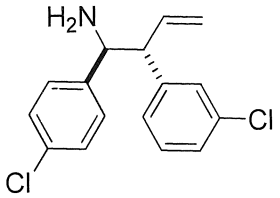
Bước D. N-((1S,2R)-2-(3-clophenyl)-1-(4-clophenyl)but-3-enyl)axetamit



Dung dịch chứa 1,05g (2,18mmol) 2-((N-((1S,2R)-2-(3-clophenyl)-1-(4-clophenyl)but-3-enyl)axetamiđo)metyl)phenyl axetat (theo Ví dụ 115, Bước C) và axit toluen sulfonic monohyđrat (1,66g, 8,71mmol) trong toluen (15,0ml) được làm tăng nhiệt độ để hồi lưu trong thời gian khoảng 2 giờ. 120ml etyl axetat được bổ sung vào, và các chất hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt bằng $NaHCO_3$ dung dịch và dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và dịch lọc được cô. Hỗn hợp thô này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,08 - 7,15 (2 H, m), 7,02 - 7,08 (2 H, m), 6,92 (3 H, t, *J*=8,6, Hz), 6,81 (1 H, dd, *J*=3,5, 2,1 Hz), 5,83 - 6,07 (2 H, m), 5,04 - 5,21 (3 H, m), 3,48 (1 H, t, *J*=9,3 Hz), 1,97 (3 H, s). MS (ESI) $[M+H]^+$, 334,0.

Bước E. (1S,2R)-2-(3-clophenyl)-1-(4-clophenyl)but-3-en-1-amin

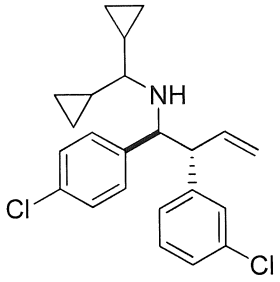


1,2ml (13,5mmol) oxalyl clorua ở 0°C được bổ sung vào hỗn hợp gồm 4,1g (12,27mmol) N-((1S,2R)-2-(3-clophenyl)-1-(4-clophenyl)but-3-enyl)axetamit (theo Ví dụ 115, Bước D) và pyriđin (1,20ml, 14,72mmol) trong THF (35,0ml). Huyền phù đặc màu vàng nhạt thu được được khuấy ở 0°C trong 1,5 giờ. 1,2-đihyđroxypropan (1,80ml, 24,53mmol) được bổ sung vào một lần và hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được xử lý bằng etanol (16,0ml), tiếp theo là dung dịch HCl 6N (16,0ml). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 55°C trong 10 phút và sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Khi phân tích LCMS chỉ thị rằng hầu hết nguyên liệu ban đầu đã được dùng hết, 200ml etyl axetat được bổ sung

vào, và lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng dung dịch $NaHCO_3$ và dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và dịch lọc được cô. Hỗn hợp thô này được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,21 (3 H, d, *J*=8,4 Hz), 7,03 - 7,17 (3 H, m), 6,96 (1 H, s), 6,79 (1 H, ddd, *J*=6,2, 2,2, 2,0 Hz), 5,98 (1 H, dt, *J*=16,8, 9,8 Hz), 5,39 (1 H, d, *J*=16,8 Hz), 5,24 (1 H, d, *J*=10,2 Hz), 4,14 (1 H, d, *J*=11,2 Hz), 3,76 (1 H, t, *J*=10,2 Hz). MS (ESI) $[M+H]^+$, 292,1.

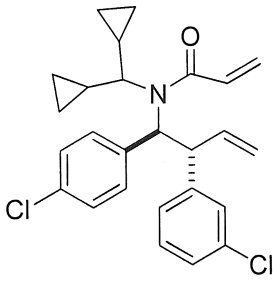
Bước F. (1*S*,2*R*)-2-(3-clophenyl)-1-(4-clophenyl)-N-(đixyclopropylmetyl)but-3-en-1-amin



Natri xyanobohyđrua (1,44ml, 27,4mmol) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào dung dịch chứa 2,0g (6,84mmol) (1S,2R)-2-(3-clophenyl)-1-(4-clophenyl)but-3-en-1-amin (theo Ví dụ 115, Bước E), đixyclopropyl keton (7,54ml, 68,4mmol), và axit axetic (1,96ml, 34,2mmol) trong metanol (25,0ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 50°C trong 2 ngày. Axit axetic (1,5ml) và natri xyanobohyđrua (0,6 g) lại được bổ sung và làm nóng được tiếp tục qua đêm. 200ml etyl axetat được bổ sung vào, và lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng K_2CO_3 dung dịch và dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên K_2CO_3, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm ở 60°C. Hỗn hợp này được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: DCM/MeOH, theo tỷ lệ 95/5) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,20 - 7,41 (4 H, m), 7,04 - 7,20 (2 H, m), 6,92 - 7,04 (1 H, m), 6,80 (1 H, dt, *J*=7,0, 1,6 Hz), 6,11 (1 H, ddd, *J*=16,8, 10,0, 9,8 Hz), 5,63 (1 H, d, *J*=16,8 Hz), 5,52 (1 H, d, *J*=10,0 Hz), 4,47 (1 H, d, *J*=10,8 Hz), 4,06 (1 H, t, *J*=10,0 Hz), 1,79 (1 H, t, *J*=9,4 Hz), 1,08 - 1,24 (1 H, m), 0,91 - 1,08 (2 H, m), 0,50 - 0,78 (3 H, m), 0,29 - 0,50 (2 H, m), 0,24 (1 H, dq, *J*=9,9, 5,0 Hz), 0,09 (1 H, ddd, *J*=9,9, 5,2, 5,0 Hz). MS (ESI) $[M+H]^+$, 386,0.

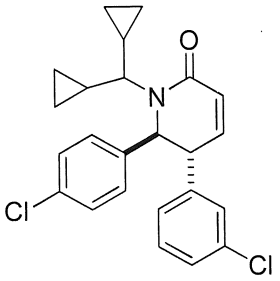
Bước G. N-((1S,2R)-2-(3-clophenyl)-1-(4-clophenyl)but-3-enyl)-N-(đixyclopropylmetyl)acrylamit



Acryloyl clorua (0,66ml, 8,15mmol) ở 0 °C được bổ sung vào dung dịch chứa 2,1g (5,44mmol) (1S,2R)-2-(3-clophenyl)-1-(4-clophenyl)-N-(đixyclopropylmetyl)but-3-en-1-amin (theo Ví dụ 115, Bước F) và trietylamin (1,89ml, 13,59mmol) trong THF (30,0ml). Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Khi phân tích LCMS chỉ thị rằng phản ứng đã kết thúc, thì 100ml etyl axetat được bổ sung vào và các chất hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt bằng nước (10ml), axit xitric (10ml, 1M), dung dịch $NaHCO_3$ (10ml) và dung dịch NaCl bão hòa dung dịch (30ml), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và dịch lọc được cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: hexan/etyl axetat, 90/10 đến 20/80) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,28 (3 H, br. s.), 6,94 - 7,17 (5 H, m), 6,87 (1 H, br. s.), 6,42 (1 H, m.), 6,20 (2 H, ddd, *J*=16,9, 9,8, 9,5 Hz), 5,58 (1 H, d, *J*=10,3 Hz), 5,18 (1 H, d, *J*=16,9 Hz), 5,06 (2 H, dd, *J*=10,3, 1,3 Hz), 2,72 (1 H, br. s.), 1,19 - 1,41 (1 H, m), 0,77 - 1,00 (2 H, m), 0,63 (3 H, d, *J*=5,6 Hz), 0,50 (1 H, br. s.), 0,43 (1 H, d, *J*=4,6 Hz), 0,20 (1 H, br. s.), -0,28 (1 H, br. s.). MS (ESI) $[M+H]^+$, 440,0.

Bước H. (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(đixyclopropylmetyl)-5,6-đihyđropyriđin-2(1H)-on

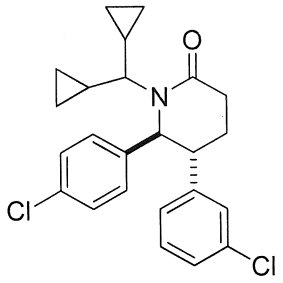


160mg của 1,3-bis-(2,4,6-trimetylphenyl)-2-(imiđazoliđinyliđen)(điclophenylmetylen)(trixyclohexylphosphin)ruteni ("Chất xúc tác Grubb thế hệ 2") được bổ sung

vào dung dịch chứa 2,1g (4,77mmol) N-((1S,2R)-2-(3-clophenyl)-1-(4-clophenyl)but-3-enyl)-N-(đixyclopropylmetyl)acrylamit (theo Ví dụ 115, Bước G) trong 50ml DCE. Hỗn hợp thu được loại khí hai lần và sau đó được tăng nhiệt độ đến 70°C trong thời gian 18 giờ. Thêm 160mg chất xúc tác Grubb thế hệ 2 được bổ sung vào vào thời điểm đó và tiếp tục làm nóng trong thời gian 18 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: hexan/etyl axetat, theo tỷ lệ 90/10 đến 20/80) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,13 - 7,36 (8 H, m), 6,42 (1 H, d, *J*=9,8 Hz), 6,27 (1 H, ddd, *J*=9,8, 6,1, 1,3 Hz), 4,91 (1 H, s), 3,67 (1 H, d, *J*=6,1 Hz), 3,28 - 3,44 (1 H, m), 0,42 (1 H, ddd, *J*=8,9, 4,6, 4,5 Hz), 0,26 - 0,37 (3 H, m), 0,12 - 0,26 (3 H, m), -0,07 - 0,02 (1 H, m), -0,24 - -0,12 (1 H, m), -0,34 - -0,24 (1 H, m). MS (ESI) $[M+H]^+$, 412,1.

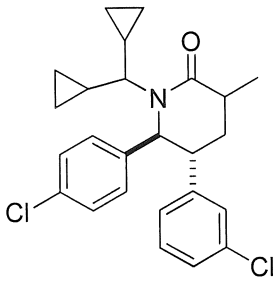
Bước I. (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(đixyclopropylmetyl)piperiđin-2-on



Dung dịch chứa (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(đixyclopropylmetyl)-5,6-đihyđropyriđin-2(1H)-on (theo Ví dụ 115, Bước H; 0,826g, 2,003mmol) và (1,5-xyclooctađien)(pyriđin)(trixyclohexylphosphin)iriđi (i) hexaflophosphat (0,129g, 0,160mmol) trong DCM (60,0ml) được làm no bằng hyđro. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển hyđro trong 2 giờ, sau đó thêm 66,0mg (1,5-xyclooctađien)(pyriđin) (trixyclohexylphosphin)iriđi (i) hexaflophosphat nữa được bổ sung vào. Tiếp tục khuấy trong khí quyển hyđro đến khi phân tích LCMS chỉ thị liên kết đôi no hoàn toàn. Dung môi được loại bỏ và hỗn hợp thô này được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải bằng etyl axetat : hexan, 10:90) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,11 - 7,32 (7 H, m), 6,98 - 7,11 (1 H, m), 4,96 (1 H, d, *J*=4,7 Hz), 3,26 (1 H, m.), 2,92 - 3,15 (1 H, m), 2,60 (2 H, t, *J*=6,9 Hz), 2,09 (1 H, dddd, *J*=14,1, 7,3, 7,1, 4,9 Hz), 1,83 - 2,01 (1 H, m), 0,80 - 0,94 (1 H, m), 0,45 - 0,61 (1 H, m), 0,12 - 0,41 (6 H, m), 0,05 (1 H, dt, *J*=9,7, 4,8, Hz), -0,19 - -0,04 (1 H, m). MS (ESI) $[M+H]^+$, 414,0.

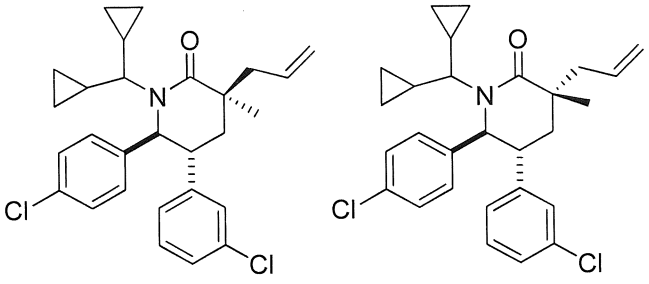
Bước J. (5*R*,6*S*)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(đixyclopropylmetyl)-3 (*R*,*S*)-metylpiperiđin-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế form (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(đixyclopropylmetyl) piperiđin-2-on (theo Ví dụ 115, Bước I) như được bộc lộ trong Ví dụ 68, Bước C. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: etyl axetat : hexan, 10:90) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,16 (2 H, d, *J*=8,6 Hz), 7,00 - 7,14 (6 H, m), 4,95 (1 H, d, *J*=2,2 Hz), 3,21 (1 H, br. s.), 2,85 - 2,99 (1 H, m), 2,40 (1 H, dt, *J*=10,3, 7,1 Hz), 1,68 - 1,87 (2 H, m), 1,21 (3 H, s), 1,04 - 1,17 (1 H, m), 0,86 (1 H, d, *J*=4,2 Hz), 0,35 - 0,51 (1 H, m), 0,12 - 0,28 (4 H, m), -0,04 - 0,12 (2 H, m), -0,34 - -0,15 (1 H, m).

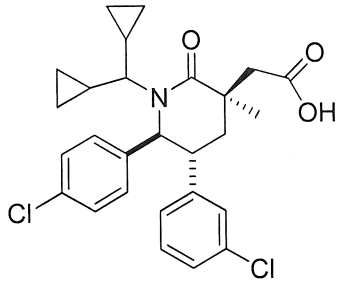
Bước K. (3S/3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(đixyclopropylmetyl)-3-metylpiperiđin-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục thu được ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể bằng cách áp dụng quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 68, Bước D.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,06 - 7,23 (4 H, m), 6,91 - 7,06 (3 H, m), 6,69 - 6,86 (1 H, m), 5,79 - 5,98 (1 H, m), 5,03 - 5,26 (2 H, m), 4,81 (1 H, d, *J*=9,6 Hz), 3,03 - 3,22 (1 H, m), 2,49 - 2,78 (2 H, m), 1,88 - 2,01 (2 H, m), 1,46 (1 H, s), 1,21 (2 H, s), 0,98 - 1,16 (1 H, m), 0,44 - 0,71 (3 H, m), 0,19 - 0,44 (3 H, m), -0,11 - 0,19 (3 H, m). MS (ESI) $[M+H]^+$, 468,2.

Bước L. Axit 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(đixyclopropylmetyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl) axetic



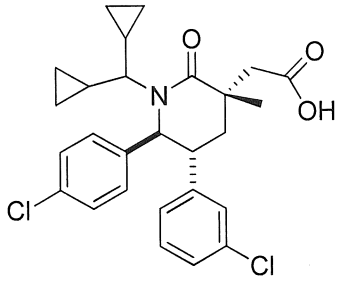
Hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang (3S/3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(đixyclopropylmetyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 115, Bước K) được chuyển hóa thành hỗn hợp đồng phân không đối ảnh gồm các axit theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F. Từng chất đồng phân lập thể được tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo (cột C_{18} OBD 10µm điều chế Sunfire™ (do Waters, Milford, MA cung cấp), građien rửa giải 40% MeCN trong nước đến 80% MeCN trong nước trong khoảng thời gian 30 phút, khi cả hai dung môi chứa 0,1% TFA) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất đồng phân rửa giải nhanh hơn.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,98 (1 H, dd, *J*=7,6, 6,5 Hz), 7,00 - 7,29 (7 H, m), 6,86 (1 H, d, *J*=7,4 Hz), 4,93 (1 H, d, *J*=8,2 Hz), 4,33 (1 H, d, *J*=5,1 Hz), 3,09 - 3,15 (1 H, m), 3,03 (1 H, d, *J*=15,1 Hz), 2,69 - 2,80 (1 H, m), 2,08 - 2,17 (2 H, m), 1,35 (3 H, s), 1,14 - 1,21 (1 H, m), 0,53 - 0,73 (2 H, m), 0,41 - 0,51 (2 H, m), 0,27 - 0,40 (2 H, m), 0,02 - 0,21 (3 H, m). MS (ESI) $[M+H]^+$, 486,2.

Việc rửa giải tiếp và cô trong chân không tạo ra hợp chất theo Ví dụ 116.

VÍ DỤ 116

Axit 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(đixyclopropylmetyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl) axetic

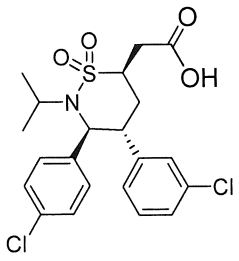


Hợp chất nêu ở đề mục thu được từ quy trình 115 ở dạng chất đồng phân rửa giải chậm hơn .

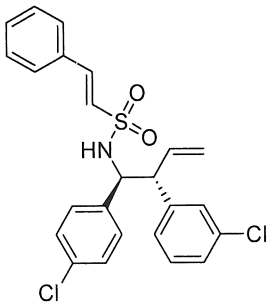
^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,10 - 7,33 (6 H, m), 6,95 - 7,03 (2 H, m), 6,73 - 6,83 (1 H, m), 4,80 (1 H, d, *J*=9,8 Hz), 3,18 - 3,23 (1 H, m), 2,84 (1 H, t, *J*=13,4 Hz), 2,72 - 2,79 (1 H, m), 2,63 - 2,72 (1 H, m), 2,32 - 2,39 (1 H, m), 1,77 (1 H, dd, *J*=13,2, 3,4 Hz), 1,64 - 1,68 (3 H, m), 1,14 (1 H, m), 0,64 - 0,70 (1 H, m), 0,52 - 0,58 (1 H, m), 0,44 - 0,49 (2 H, m), 0,27 - 0,33 (2 H, m), 0,13 - 0,18 (2 H, m), -0,01 (1 H, m). MS (ESI) [M-H], 484,0.

VÍ DỤ 117

Axit ((3S,4R,6R)-4-(3-clophenyl)-3-(4-clophenyl)-1,1-đioxiđo-2-(2-propanyl)-1,2-thiazinan-6-yl)axetic



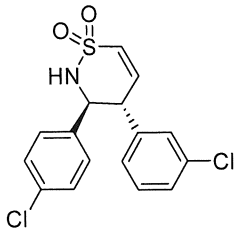
Bước A. (E)-N-((1S,2R)-2-(3-clophenyl)-1-(4-clophenyl)but-3-enyl)-2-phenyletenesulfonamit



N,*N*-điisopropyletylamin (4,8ml, 27,5mmol), tiếp theo là trans-beta-styrensulfonyl clorua (4,17g, 20,58mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 5,33g (18,24mmol) (1S,2R)-2-(3-clophenyl)-1-(4-clophenyl)but-3-en-1-amin (theo Ví dụ 115, Bước E) trong DCM (45,0ml). Dung dịch thu được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khí quyển N_2. Sau khi được khuấy trong 3,25 giờ, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (0% đến 40% EtOAc trong hexan gradien) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu vàng.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d)* δ 7,30 - 7,41 (m, 3H), 7,12 - 7,17 (m, 2H), 7,05 - 7,11 (m, 5H), 6,97 - 7,03 (m, 3H), 6,82 - 6,89 (m, 1H), 6,17 (d, J = 15,41 Hz, 1H), 6,06 - 6,15 (m, 1H), 5,21 - 5,40 (m, 2H), 5,13 (d, J = 5,62 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 5,87, 9,29 Hz, 1H), 3,54 (t, J = 9,17 Hz, 1H). MS (ESI) 480,0 $[M + Na]^+$.

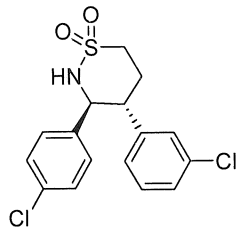
Bước B. (3S,4R)-4-(3-clophenyl)-3-(4-clophenyl)-3,4-đihyđro-2H-1,2-thiazin



Grubbs thế hệ thứ nhất (1,20g, 1,434mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khử khí chứa 7,29g (15,90mmol) (E)-N-((1S,2R)-2-(3-clophenyl)-1-(4-clophenyl)but-3-enyl)-2-phenyletenesulfonamit (theo Ví dụ 117, Bước A) trong hỗn hợp theo tỷ lệ 1:1 DCM (350ml) và DCE (350ml). Dung dịch thu được khuấy ở 70°C trong 20 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (gradien 0% đến 2% MeOH trong DCM) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ 7,20 - 7,29 (m, *J* = 8,80 Hz, 3H), 7,11 - 7,19 (m, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,31 Hz, 2H), 6,99 (t, *J* = /,71 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 2,69, 10,76 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 7,58 Hz, 1H), 6,44 (dd, *J* = 2,20, 11,00 Hz, 1H), 5,14 (d, *J* = 11,00 Hz, 1H), 4,86 (t, *J* = 10,76 Hz, 1H), 3,76 (td, *J* = 2,35, 10,70 Hz, 1H). MS (ESI) 376,0 $[M + Na]^+$.

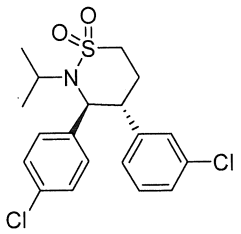
Bước C. (3S,4R)-4-(3-clophenyl)-3-(4-clophenyl)-1,2-thiazinan



Dung dịch chứa 4,14g (11,69mmol) (3S,4R)-4-(3-clophenyl)-3-(4-clophenyl)-3,4-đihyđro-2H-1,2-thiazin (theo Ví dụ 117, Bước B) trong điclometan (63,0ml) được sục argon ba lần, và sau đó chất xúc tác Crabtree (835,2mg, 1,027mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng này được sục argon lại, và sau đó phản ứng được đặt trong khí quyển hyđro. Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 15 giờ, vào thời điểm đó hỗn hợp phản ứng được cô lại thành dầu. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (građien 0% đến 4% MeOH trong DCM) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu nâu vàng nhạt.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ 7,16 - 7,22 (m, 2H), 7,08 - 7,14 (m, 2H), 6,99 - 7,07 (m, 3H), 6,82 - 6,88 (m, 1H), 4,67 (dd, *J* = 5,01, 10,88 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 4,65 Hz, 1H), 3,25 - 3,39 (m, 2H), 2,89 - 3,04 (m, 1H), 2,67 (dddd, *J* = 6,60, 10,39, 12,50, 14,52 Hz, 1H), 2,39 (qd, *J* = 3,67, 14,43 Hz, 1H). MS (ESI) 378,0 $[M + Na]^+$.

Bước D. (3S,4R)-4-(3-clophenyl)-3-(4-clophenyl)-2-(2-propanyl)-1,2-thiazinan

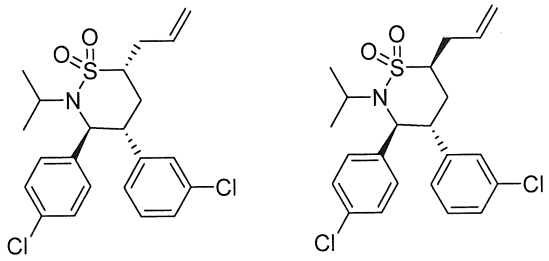


Xezi cacbonat (4,31g, 13,23mmol), tiếp theo 2-iođopropan (2,9ml, 29,0mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1,21g (3,40mmol) (3S,4R)-4-(3-clophenyl)-3-(4-clophenyl)-1,2-thiazinan (theo Ví dụ 117, Bước C) trong DMF (8,5ml). Hỗn hợp thu

được đun nóng ở 85°C trong 23 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (građien 0% đến 2% MeOH trong DCM) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ 7,13 - 7,19 (m, 3H), 7,04 - 7,12 (m, 3H), 7,00 (t, *J* = 1,83 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 7,58 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 10,76 Hz, 1H), 3,81 (td, *J* = 6,94, 13,75 Hz, 1H), 3,40 - 3,49 (m, 1H), 3,25 - 3,39 (m, 2H), 2,53 (ddt, *J* = 6,85, 11,49, 13,45 Hz, 1H), 2,23 (tdd, *J* = 2,96, 6,54, 13,94 Hz, 1H), 1,36 (d, *J* = 6,85 Hz, 3H), 1,07 (d, *J* = 7,09 Hz, 3H). MS (ESI) 420,0 $[M + Na]^+$.

Bước E. (3S,4R,6R/6S)-4-(3-clophenyl)-3-(4-clophenyl)-2-(2-propanyl)-6-(2-propen-1-yl)-1,2-thiazinan



Alyl iođua (0,25ml, 2,74mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khử khí chứa 211,7mg (0,531mmol) (3S,4R)-4-(3-clophenyl)-3-(4-clophenyl)-2-(2-propanyl)-1,2-thiazinan (theo Ví dụ 117, Bước D) trong THF (2,5ml). Dung dịch thu được làm tăng nhiệt độ đến 50°C. Sau 10 phút, dung dịch chứa lithi bis(trimetylsilyl)-amit 1M trong THF (0,86ml, 0,860mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào, trong thời gian một phút. Sau khi làm nóng ở 50°C trong 20 giờ, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, tôi bằng nước (2ml), và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (građien 0% đến 100% DCM trong hexan) tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng. Phân tích ^{1}H NMR cho thấy hỗn hợp gồm các epime R/S theo tỷ lệ 91:9.

Dung dịch khử khí chứa 98,6mg (0,225mmol) hỗn hợp epime trong THF (5ml) được làm tăng nhiệt độ đến 60°C. Sau 10 phút, dung dịch chứa lithi bis(trimetylsilyl)-amit 1M trong THF (1,0ml, 1,00mmol) được bổ sung vào. Sau đó, dung dịch thu được được khuấy ở 60°C trong 45 phút, tại thời điểm đó metanol (275,0µl, 6,80mmol) được

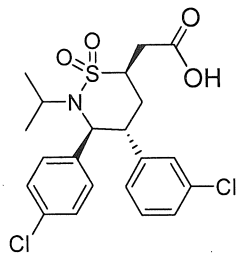
bổ sung vào. Dung dịch này được làm tăng nhiệt độ trong 45 phút nữa ở 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng metanol (5ml), sau đó được cô dưới áp suất giảm. Nguyên liệu này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha bằng cách sử dụng cột Agilent Eclipse Plus C18 (do Agilent Technologies, Santa, Clara, CA cung cấp), 0,1% TFA trong MeN/H_2O, gradien 30% đến 95% trong 25 phút để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này, ở dạng rắn màu trắng. Phân tích ^{1}H NMR thể hiện hỗn hợp gồm các epime theo tỷ lệ ~2:1. Từng chất đồng phân lập thể được tách theo phương pháp SFC (cột Chiralcel® AD-H (do Diacel, Fort Lee NJ cung cấp), 30mm đường kính trong × 250mm, bằng cách sử dụng dung dịch NH_3 20mM trong rượu isopropylic 12g/phút và CO_2 68g/phút làm chất rửa giải) để tạo ra (3S,4R,6S)-4-(3-clophenyl)-3-(4-clophenyl)-2-(2-propanyl)-6-(2-propen-1-yl)-1,2-thiazinan (t_R = 1,62 phút) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,16 - 7,21 (m, 1 H), 7,06 - 7,15 (m, 5 H), 7,00 (t, *J*=1,59 Hz, 1 H), 6,72 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H), 5,71 - 5,88 (m, 1 H), 5,11 - 5,24 (m, 2 H), 4,34 (d, *J*=11,00 Hz, 1 H), 3,99 - 4,11 (m, 1 H), 3,46 (ddd, *J*=13,33, 10,76, 3,06 Hz, 1 H), 3,32 - 3,43 (m, 1 H), 2,85 - 2,96 (m, 1 H), 2,43 - 2,61 (m, 2 H), 2,00 (dt, *J*=13,94, 2,45 Hz, 1 H), 1,35 (d, *J*=6,85 Hz, 3 H), 1,00 (d, *J*=7,09 Hz, 3 H). MS (ESI) 460,0 $[M + Na]^+$.

Còn thu được (3S,4R,6R)-4-(3-clophenyl)-3-(4-clophenyl)-2-(2-propanyl)-6-(2-propen-1-yl)-1,2-thiazinan (t_R = 1,87 phút) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,16 (d, *J*=8,31 Hz, 2 H), 7,10 - 7,14 (m, 1 H), 7,04 - 7,10 (m, 3 H), 6,99 (t, *J*=1,59 Hz, 1 H), 6,74 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H), 5,76 (dddd, *J*=16,84, 10,24, 8,13, 6,11 Hz, 1 H), 5,10 - 5,22 (m, 2 H), 4,57 (d, *J*=11,00 Hz, 1 H), 3,59 (dt, *J*=13,94, 6,97 Hz, 1 H), 3,30 - 3,41 (m, *J*=11,49, 9,66, 4,71, 4,71 Hz, 1 H), 3,26 (ddd, *J*=12,65, 10,82, 3,42 Hz, 1 H), 2,84 - 2,98 (m, 1 H), 2,21 - 2,33 (m, 2 H), 2,04 - 2,19 (m, 1 H), 1,36 (d, *J*=6,85 Hz, 3 H), 1,13 (d, *J*=6,85 Hz, 3 H). MS (ESI) 460,0 $[M + Na]^+$.

Bước F. Axit ((3S,4R,6R)-4-(3-clophenyl)-3-(4-clophenyl)-1,1-đioxiđo-2-(2-propanyl)-1,2-thiazinan-6-yl)axetic

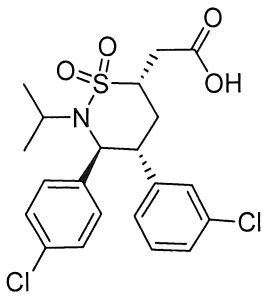


Hợp chất nêu ở đề mục thu được từ (3S,4R,6S)-4-(3-clophenyl)-3-(4-clophenyl)-2-(2-propanyl)-6-(2-propen-1-yl)-1,2-thiazinan (theo Ví dụ 117, Bước E) theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha bằng cách sử dụng cột Agilent Eclipse Plus C18 (do Agilent Technologies, Santa, Clara, CA cung cấp), 0,1% TFA trong MeCN/H_2O, gradien 30% đến 95% trong 25 phút, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,12 - 7,19 (m, 3 H), 7,04 - 7,12 (m, 3 H), 6,99 (br. s., 1 H), 6,73 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H), 4,38 (d, *J*=11,00 Hz, 1 H), 3,91 - 4,05 (m, 1 H), 3,84 (br. s., 1 H), 3,39 - 3,49 (m, 1 H), 3,24 (d, *J*=17,12 Hz, 1 H), 2,88 (dd, *J*=17,12, 10,27 Hz, 1 H), 2,66 - 2,79 (m, 1 H), 2,02 (d, *J*=12,72 Hz, 1 H), 1,32 - 1,40 (m, 3 H), 1,03 (d, *J*=6,85 Hz, 3 H). MS (ESI) 478,0 $[M + Na]^+$.

VÍ DỤ 118

Axit ((3S,4R,6S)-4-(3-clophenyl)-3-(4-clophenyl)-1,1-đioxiđo-2-(2-propanyl)-1,2-thiazinan-6-yl)axetic

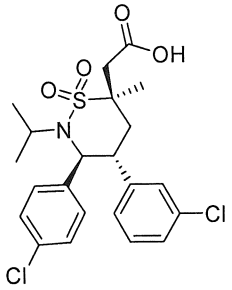


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,4R,6R)-4-(3-clophenyl)-3-(4-clophenyl)-2-(2-propanyl)-6-(2-propen-1-yl)-1,2-thiazinan (theo Ví dụ 117, Bước E) như được bộc lộ trong Ví dụ 117, Bước F.

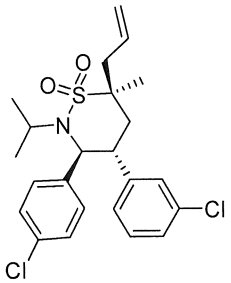
^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,07 (d, *J*=6,85 Hz, 2 H), 6,94 - 7,05 (m, 4 H), 6,90 (br. s., 1 H), 6,65 (d, *J*=7,34 Hz, 1 H), 4,48 (d, *J*=11,00 Hz, 1 H), 3,70 - 3,79 (m, 1 H), 3,48 - 3,57 (m, 1 H), 3,22 - 3,32 (m, 1 H), 3,10 (dd, *J*=17,12, 4,65 Hz, 1 H), 2,46 (dd, *J*=17,12, 8,80 Hz, 1 H), 2,22 - 2,34 (m, 1 H), 2,07 (d, *J*=12,47 Hz, 1 H), 1,25 (d, *J*=6,60 Hz, 3 H), 1,01 (d, *J*=6,60 Hz, 3 H). MS (ESI) 478,0 $[M + Na]^+$.

VÍ DỤ 119

Axit ((3S,4R,6R)-4-(3-clophenyl)-3-(4-clophenyl)-6-metyl-1,1-đioxiđo-2-(2-propanyl)-1,2-thiazinan-6-yl)axetic



Bước A. Tổng hợp (3S,4R,6S)-4-(3-clophenyl)-3-(4-clophenyl)-6-metyl-2-(2-propanyl)-6-(2-propen-1-yl)-1,2-thiazinan

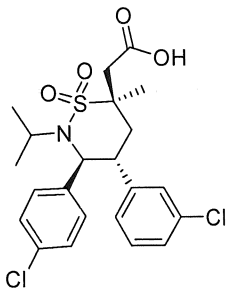


n-butyllithi, 2,5M trong hexan (800µl, 2,000mmol) được bổ sung nhỏ giọt ở -78°C vào dung dịch đã được khử khí chứa điisopropylamin (300µl, 2,123mmol) trong THF (1,0ml). Sau khi khuấy dung dịch ở -78°C trong 10 phút, hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Trong một bình riêng rẽ, dung dịch đã được khử khí chứa 111,9mg (0,255mmol) (3S,4R,6R)-4-(3-clophenyl)-3-(4-clophenyl)-2-(2-propanyl)-6-(2-propen-1-yl)-1,2-thiazinan (theo Ví dụ 117, Bước E) và metyl iođua (0,6ml, 9,62mmol) trong THF (1,0ml) được làm tăng nhiệt độ đến 50°C. Sau năm phút, dung dịch LDA được bổ sung nhỏ giọt vào bình khác, và tiếp tục khuấy trong 14 giờ ở 50°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng nước (3ml), sau đó được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế theo phương

pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha bằng cách sử dụng cột Agilent Eclipse Plus C18 (do Agilent Technologies, Santa, Clara, CA cung cấp), 0,1% TFA trong CH_3CN/H_2O, građien 60% đến 80% trong 25 phút tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,18 (br. s., 2 H), 7,03 - 7,14 (m, 4 H), 6,96 (d, *J*=1,71 Hz, 1 H), 6,72 (d, *J*=7,34 Hz, 1 H), 5,64 - 5,93 (m, 1 H), 5,18 - 5,28 (m, 2 H), 4,45 (d, *J*=10,76 Hz, 1 H), 3,61 - 3,75 (m, 1 H), 3,30 - 3,44 (m, 1 H), 2,82 - 2,90 (m, 1 H), 2,74 - 2,82 (m, 1 H), 2,17 - 2,32 (m, 1 H), 2,02 (dd, *J*=13,94, 3,18 Hz, 1 H), 1,42 (s, 3 H), 1,34 (d, *J*=6,85 Hz, 3 H), 1,11 (d, *J*=6,85 Hz, 3 H). MS (ESI) 474,1 $[M + Na]^+$.

Bước B. Axit ((3S,4R,6R)-4-(3-clophenyl)-3-(4-clophenyl)-6-metyl-1,1-đioxiđo-2-(2-propanyl)-1,2-thiazinan-6-yl)axetic

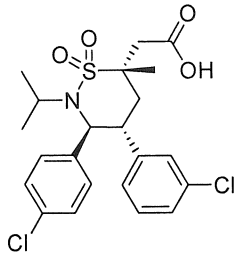


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,4R,6S)-4-(3-clophenyl)-3-(4-clophenyl)-6-metyl-2-(2-propanyl)-6-(2-propen-1-yl)-1,2-thiazinan (theo Ví dụ 119, Bước A) như được bộc lộ trong Ví dụ 1, Bước F.

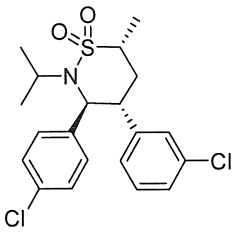
^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,08 (d, *J*=7,34 Hz, 2 H), 6,92 - 7,03 (m, 4 H), 6,87 (br. s., 1 H), 6,63 (d, *J*=7,34 Hz, 1 H), 4,41 (d, *J*=11,00 Hz, 1 H), 3,41 - 3,52 (m, 1 H), 3,29 - 3,36 (m, 1 H), 3,25 (d, *J*=14,92 Hz, 1 H), 2,93 (d, *J*=15,16 Hz, 1 H), 2,21 - 2,36 (m, 2 H), 1,51 (s, 3 H), 1,23 (d, *J*=6,60 Hz, 3 H), 1,05 (d, *J*=6,60 Hz, 3 H). MS (ESI) 492,1 $[M + Na]^+$.

VÍ DỤ 120

Axit ((3S,4R,6S)-4-(3-clophenyl)-3-(4-clophenyl)-6-metyl-1,1-đioxiđo-2-(2-propanyl)-1,2-thiazinan-6-yl)axetic



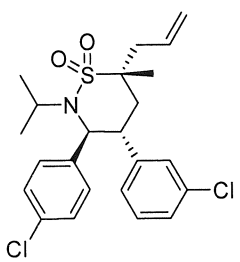
Bước A. (3S,4R,6R)-4-(3-clophenyl)-3-(4-clophenyl)-6-metyl-2-(2-propanyl)-1,2-thiazinan



Iođometan (60,0µl, 0,960mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khử khí chứa 239,9mg (0,602mmol) (3S,4R)-4-(3-clophenyl)-3-(4-clophenyl)-2-(2-propanyl)-1,2-thiazinan (theo Ví dụ 117, Bước D) trong THF (2,0ml), tiếp theo bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa lithi bis(trimetylsilyl)-amit 1M trong THF (640,0µl, 0,640mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng MeOH (3ml), sau đó được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (0% đến 70% DCM trong hexan gradien) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng. ^{1}H NMR cho thấy 6% epime 6S cũng được phân tách.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,14 - 7,18 (m, 2 H), 7,04 - 7,13 (m, 4 H), 6,95 - 7,01 (m, 1 H), 6,71 - 6,77 (m, 1 H), 4,57 (d, *J*=10,76 Hz, 1 H), 3,54 - 3,63 (m, 1 H), 3,39 - 3,51 (m, 1 H), 3,23 - 3,39 (m, 1 H), 2,14 - 2,27 (m, 2 H), 1,42 (d, *J*=6,85 Hz, 3 H), 1,34 - 1,38 (m, 3 H), 1,13 (d, *J*=6,85 Hz, 3 H). MS (ESI) 434,0 $[M + Na]^+$.

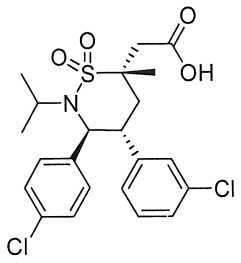
Bước B. (3S,4R,6R)-4-(3-clophenyl)-3-(4-clophenyl)-6-metyl-2-(2-propanyl)-6-(2-propen-1-yl)-1,2-thiazinan



Alyl iođua (0,55ml, 6,02mmol) được bổ sung vào dung dịch đã được khử khí chứa 174,7mg (0,424mmol) (3S,4R,6R)-4-(3-clophenyl)-3-(4-clophenyl)-6-metyl-2-(2-propanyl)-1,2-thiazinan (theo Ví dụ 120, Bước A) trong THF (1,5ml). Dung dịch thu được được làm tăng nhiệt độ đến 60°C trong 10 phút, sau đó dung dịch chứa lithi bis(trimetylsilyl)-amit 1M trong THF (2,0ml, 2,00mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào, trong thời gian một phút. Sau khi làm nóng ở 60°C trong 17 giờ, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, tôi bằng nước (2ml), và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha bằng cách sử dụng cột Agilent Eclipse Plus C18 (do Agilent Technologies, Santa, Clara, CA cung cấp), 0,1% TFA trong MeCN/H_2O, građien 40% đến 95% trong 25 phút, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,15 - 7,20 (m, 2 H), 7,03 - 7,13 (m, 4 H), 6,97 (s, 1 H), 6,73 (d, *J*=7,34 Hz, 1 H), 5,72 - 5,89 (m, 1 H), 5,22 (d, *J*=4,65 Hz, 1 H), 5,19 (s, 1 H), 4,47 (d, *J*=10,76 Hz, 1 H), 3,56 - 3,69 (m, 1 H), 3,31 - 3,42 (m, 1 H), 2,69 (dd, *J*=13,82, 7,21 Hz, 1 H), 2,55 (dd, *J*=13,82, 7,70 Hz, 1 H), 2,38 (t, *J*=13,45 Hz, 1 H), 1,87 (dd, *J*=13,94, 3,18 Hz, 1 H), 1,61 (s, 3 H), 1,33 (d, *J*=6,85 Hz, 3 H), 1,12 (d, *J*=6,85 Hz, 3 H). MS (ESI) 474,1 $[M + Na]^+$.

Bước C. Axit ((3S,4R,6S)-4-(3-clophenyl)-3-(4-clophenyl)-6-metyl-1,1-đioxiđo-2-(2-propanyl)-1,2-thiazinan-6-yl)axetic



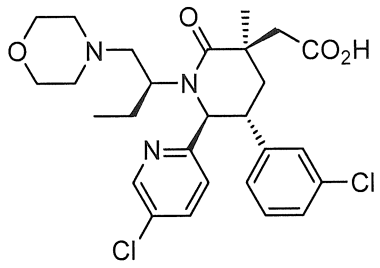
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,4R,6R)-4-(3-clophenyl)-3-(4-clophenyl)-6-metyl-2-(2-propanyl)-6-(2-propen-1-yl)-1,2-thiazinan (theo Ví dụ 120, Bước B) như được bộc lộ trong Ví dụ 1, Bước F.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,15 - 7,23 (m, 2 H), 7,03 - 7,14 (m, 4 H), 6,97 (br. s., 1 H), 6,73 (d, *J*=6,60 Hz, 1 H), 4,47 (d, *J*=10,52 Hz, 1 H), 3,59 - 3,73 (m, 1 H), 3,42 (t, *J*=11,74 Hz, 1 H), 2,95 - 3,03 (m, 1 H), 2,84 - 2,93 (m, 1 H), 2,47 (t,

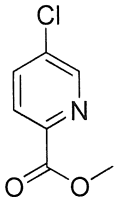
J=13,08 Hz, 1 H), 2,28 (d, *J*=13,94 Hz, 1 H), 1,79 (br. s., 3 H), 1,30 - 1,39 (m, 3 H), 1,02 - 1,14 (m, 3 H). MS (ESI) 492,1 $[M + Na]^+$.

VÍ DỤ 121

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-3-metyl-1-((S)-1-morpholinobutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

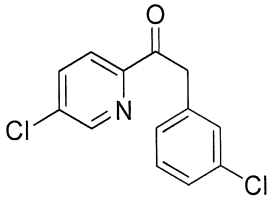


Bước A. Metyl 5-clopicolinat



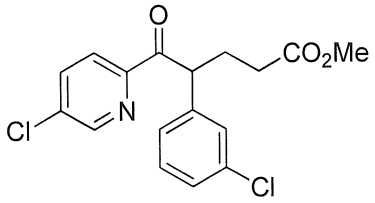
Thionyl clorua (299,7ml, 4,12mol, 2,1 đương lượng) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa axit 5-clopyriđin-2-carboxylic (309g, 1,96mol) trong MeOH khan (2l) ở nhiệt độ trong phòng (dung dịch vẩn đục trở thành dung dịch trong màu nâu trong khi bổ sung thionyl clorua vào). Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp phản ứng này được làm tăng nhiệt độ đến 50°C và khuấy ở nhiệt độ này qua đêm. Dung môi và lượng dư thionyl clorua được loại bỏ dưới áp suất giảm và sản phẩm thô được cho đồng sôi với toluen hai lần. Chất rắn tạo ra được chuyển sang phễu lọc và rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa cho đến khi dịch lọc có kiềm tính. Chất rắn tạo ra được hòa tan trong điclometan (2l) và rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Các chất hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, lọc và dịch lọc được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng đục.

Bước B. 2-(3-clophenyl)-1-(5-clopyriđin-2-yl)etanon.



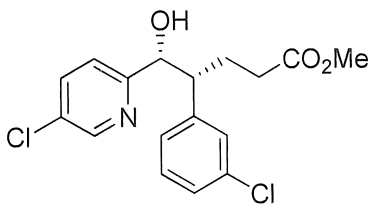
NaHMDS (dung dịch chứa 1M trong THF, 3,82l, 3,82mol, 2 đương lượng) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa axit 3-clophenylaxetic (326,5g, 1,91mol, 0,95 đương lượng) trong THF (1,82l) ở -78°C trong thời gian 2 giờ 45 phút trong khi giữ nhiệt độ thấp hơn -65°C. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 30 phút ở -78°C. Dung dịch chứa metyl 5-clopicolinat (326,5g, 1,91mol, Ví dụ 121, Bước A) trong THF (0,9l) được bổ sung vào dung dịch nêu trên ở -78°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ nữa và sau đó được để ấm đến nhiệt độ môi trường qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được chuyển từ từ vào dung dịch nước amoni clorua bão hòa (4l), chiết bằng etyl axetat (2 x 8l), và sau đó các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: DCM) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

Bước C. Metyl 4-(3-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-2-yl)-5-oxopentanoat

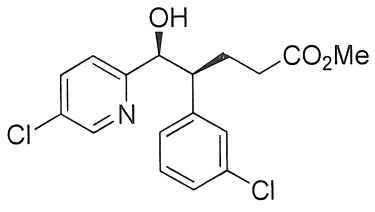


DBU (207ml, 1,39mol, 1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 368,5g (1,39mol) 2-(3-clophenyl)-1-(5-clopyriđin-2yl) etanon (theo Ví dụ 121, Bước B) trong đioxan (1,5l) ở 80°C, tiếp theo bổ sung nhỏ giọt metyl acrylat (124,7ml, 1,39mol, 1 đương lượng) vào ở 80°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 80°C trong thời gian 1 giờ 30 phút và sau đó được để nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh. Hỗn hợp này được tôi bằng dung dịch nước HCl 2M (56,5 đương lượng) và sau đó được kiềm hóa đến độ pH=7 bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 X 4l). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được làm bay hơi. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: 40% đến 100% DCM/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng lỏng màu vàng.

Bước D. (4R,5R) Metyl 4-(3-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-2-yl)-5-hyđroxy pentanoat và (4S,5S)-metyl 4-(3-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-2-yl)-5-hyđroxypentanoat

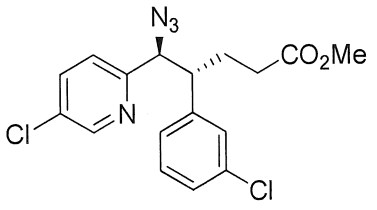


và

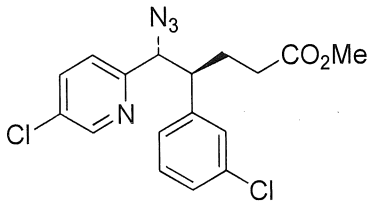


Natri bohyđrua (14,8g, 0,392mol, 0,3 đương lượng) được bổ sung thành từng phần vào dung dịch chứa 2-(3-clophenyl)-1-(5-clopyriđin-2-yl)etanon (459,5g, 1,3mol, Ví dụ 121, Bước C) trong MeOH khan (1,5l) ở nhiệt độ nằm trong khoảng 0°C đến 5°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong thời gian 30 phút, sau đó được làm nguội bằng nước đá. Metanol được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong etyl axetat và rửa bằng nước. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (3 X 2l). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: građien rửa giải 10% đến 70% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng lỏng màu vàng.

Bước E. (4R,5S) Metyl 5-aziđo-4-(3-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-2-yl)pentanoat và (4S,5R)-metyl 5-aziđo-4-(3-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-2-yl)pentanoat



và

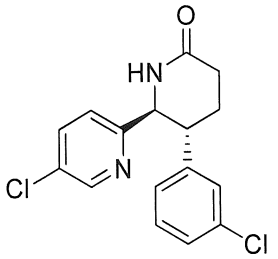


Metansulfonyl clorua (123,21ml, 1,59mol, 1,3 đương lượng) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa (4R,5R)-metyl 4-(3-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-2-yl)-5-hyđroxypentanoat (432g, 1,22mol, Ví dụ 121, Bước D) và trietylamin (340ml, 2,4mol, 2 đương lượng) trong DCM (2,4l) ở nhiệt độ nằm trong khoảng 0°C đến 5°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng 0°C đến 5°C trong thời gian 30 phút, sau đó được tôi từ từ bằng nước đá và chiết bằng DCM (2 X 2l). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm.

Mesylat thô thu được bằng cách đó được hòa tan trong DMF (1,5l), và natri azit (300g, 4,6mol, 3,8 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được làm tăng nhiệt độ đến 90°C (nhiệt độ bên trong) trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được

cho để nguội đến nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (2l) và chiết bằng etyl axetat (2 X 4l). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa dung dịch (2l), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Azit thô được đưa thẳng sang bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Bước F. (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)piperiđin-2-on



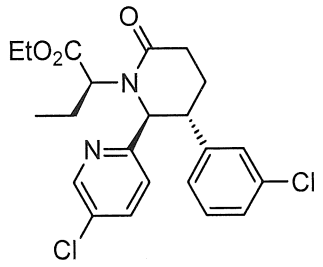
(4R,5S)-metyl 5-aziđo-4-(3-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-2-yl)pentanoat thô (463g, 1,22mol, Ví dụ 121, Bước E) được hòa tan trong 2,5l THF/nước (theo tỷ lệ 4:1). Trimetyl phosphin (1M trong THF, 1,46l, 1,46mol, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào từ từ ở nhiệt độ nằm trong khoảng 0°C đến 5°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 30 phút và sau đó được kiềm hóa bằng dung dịch nước LiOH 2,0M đến độ pH=12. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút nữa, và chiết vào etyl axetat (2 X 5l). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm.

Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: građien rửa giải 20% đến 90% EtOAc/hexan), tiếp theo là kết tinh lại ra khỏi EtOAc/hexan tạo ra trans 5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)piperiđin-2-on ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể. Từng chất đồng phân lập thể được tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng (lưu tốc: 100ml/phút trên cột Chiralcel® OD-H 10cm đường kính trong × 50 cm, 20mic (do Daicel Chemical Industries LTD cung cấp), bằng cách sử dụng 25% rượu isopropylic/hexan làm chất rửa giải) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (t_R = 17 phút đến 25 phút, pic rửa giải ra sớm hơn) ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (d, J = 2,34 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 2,35 và 8,21 Hz, 1H), 7,20-7,17 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,93-6,88 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 4,70 (d, J =

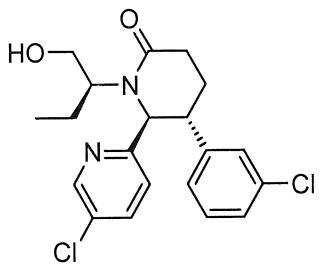
9,37 Hz, 1H), 3,20-3,13 (m, 1H), 2,61 (q, J = 5,27 và 8,2 Hz, 2H), 2,26-2,04 (m, 2H). Phổ khối (ESI) m/z = 321 (M+1).

Bước G. (S)-etyl 2-((2S,3R)-3-(3-clophenyl)-2-(5-clopyriđin-2-yl)-6-oxopiperiđin-1-yl)butanoat



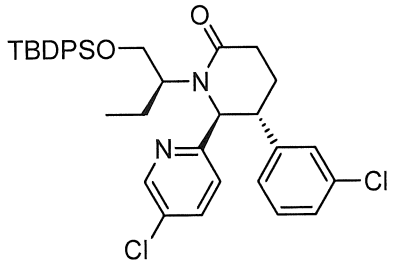
2,47g (60% khối lượng trong dầu khoáng, 61,8mmol) natri hyđrua được bổ sung vào dung dịch làm lạnh bằng nước đá chứa 9,93g (30,9mmol) (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 121, Bước F) trong DMF (65ml). Huyền phù đặc màu vàng thu được được khuấy ở 0°C trong 5 phút, sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 12 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh lại đến 0°C và 11,4ml (77mmol) etyl 2-brombutyrat được bổ sung vào từ từ qua xi lanh trong thời gian 10 phút. Huyền phù đặc màu cam thu được được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 4,75 giờ, và sau đó được tôi bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3X), và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (2X) và dung dịch nước NaCl bão hòa (1X). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (građien rửa giải 38% đến 40% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu vàng nhạt.

Bước H. (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)piperiđin-2-on



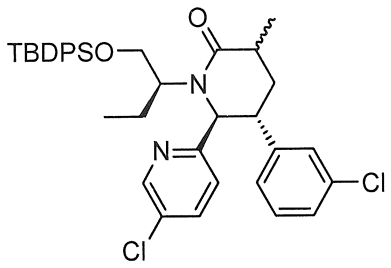
486mg (90%, 20,1mmol) lithi bohyđrua được bổ sung vào dung dịch làm lạnh bằng nước đá chứa 3,95g (10,0mmol) (S)-etyl 2-((2S,3R)-3-(3-clophenyl)-2-(5-clopyriđin-2-yl)-6-oxopiperiđin-1-yl)butanoat (theo Ví dụ 121, Bước G) trong ete (100ml). Huyền phù đặc màu vàng nhạt thu được được khuấy ở 0°C trong 3 giờ, và sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh lại đến 0°C và được tôi bằng cách bổ sung cẩn thận dung dịch HCl 1N vào cho đến khi hiện tượng tạo bọt giảm bớt. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3X), và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa (1X). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (građien rửa giải 1% đến 7% MeOH/DCM) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

Bước I. (5R,6S)-1-((S)-1-(tert-butylđiphenylsilyloxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)piperiđin-2-on



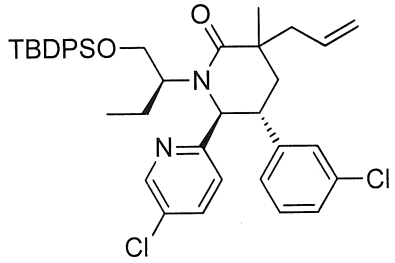
1,9ml (7,3mmol) *tert*-butylđiphenylsilyl clorua được bổ sung vào dung dịch chứa 2,03g (5,2mmol) (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 121, Bước H) và 877mg (12,9mmol) imiđazol trong DMF (32ml). Dung dịch màu vàng nhạt thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước và EtOAc (2X), và sau đó các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (građien rửa giải 0% đến 4% MeOH/DCM) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

Bước J. (5R,6S)-1-((S)-1-(tert-butylđiphenylsilyloxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



6,82ml (6,82mmol) dung dịch chứa lithi bis(trimetylsilyl)amit 1M trong THF được bổ sung từ từ qua xi lanh trong 2 phút vào dung dịch chứa 3,19g (5,05mmol) (5R,6S)-1-((S)-1-(tert-butylđiphenylsilyloxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 121, Bước I) và 347µl (5,55mmol) metyl iođua trong THF khô đã được khử khí (40ml) ở nhiệt độ -78°C. Dung dịch màu vàng này được làm ấm đến 0°C và khuấy trong 1,5 giờ, và sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 15 phút nữa. Phản ứng này được dừng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, và chiết bằng EtOAc (3X). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (građien rửa giải 0% đến 15% MeOH/DCM) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hỗn hợp gồm các epime C-3) ở dạng rắn màu trắng.

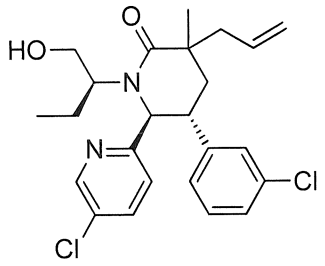
Bước K. (5R,6S)-3-alyl-1-((S)-1-((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



68,6ml (68,6mmol) dung dịch chứa lithi bis(trimetylsilyl)amit 1M trong THF được bổ sung từ từ qua xi lanh trong thời gian 6 phút ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa 2,95g (4,57mmol) (5R,6S)-1-((S)-1-(tert-butylđiphenylsilyloxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 121, Bước J) và 7,91ml (91,0mmol) alyl bromua trong THF khô đã được khử khí (22ml). Sau 10 phút, dung dịch màu da cam được làm ấm đến 50°C và khuấy trong thời gian 24 giờ. Tại thời điểm này, 11,4ml (11,4mmol) dung dịch chứa lithi bis(trimetylsilyl)amit 1M trong THF và 790µl (0,79mmol) alyl bromua được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng

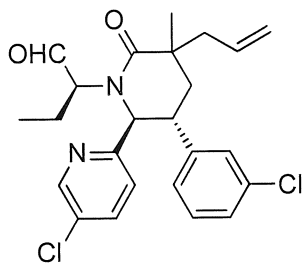
này được khuấy trong thời gian 6,25 giờ nữa ở 50°C, và sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được tôi bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3X), và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (građien rửa giải 2% đến 25% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hỗn hợp gồm các epime C-3) ở dạng rắn màu vàng nhạt.

Bước L. (5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



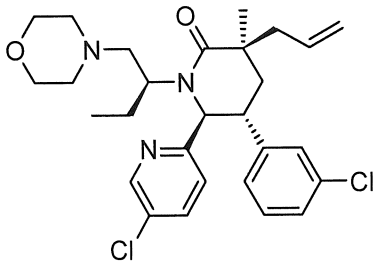
11,37ml (11,37mmol) dung dịch TBAF 1M trong THF được bổ sung vào dung dịch làm lạnh bằng nước đá chứa 1,30g (1,90mmol) (5R,6S)-3-alyl-1-((S)-1-(tert-butyldiphenylsilyloxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 121, Bước K) trong THF (55ml). Dung dịch màu da cam được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 3,75 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa dung dịch HCl 1M và EtOAc (2X), và sau đó các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (2X). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (građien rửa giải 0% đến 10% MeOH/DCM) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu vàng nhạt.

Bước M. (S)-2-((5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanal



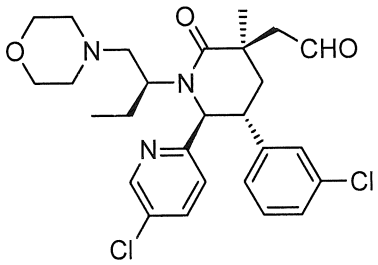
12µl (0,66mmol) nước và 280mg (0,66mmol) Dess-Martin periođinan được bổ sung vào dung dịch chứa 197mg (0,44mmol) (5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 121, Bước L) trong DCM (6ml). Huyền phù đặc màu vàng nhạt thu được được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 50 phút. Phản ứng này được dừng bằng dung dịch nước natri thiosulfat bão hòa, pha loãng bằng nước, và chiết bằng DCM (2X). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (1X) và dung dịch nước natri clorua bão hòa (1X), và sau đó được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (građien rửa giải 0% đến 7% MeOH/DCM) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu vàng nhạt.

Bước N. (3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-3-metyl-1-((S)-1-morpholinobutan-2-yl)piperiđin-2-on



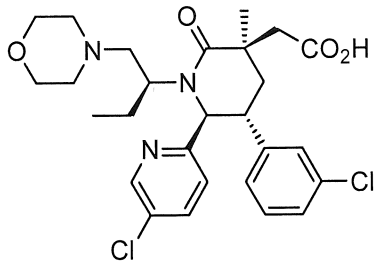
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanal (theo Ví dụ 121, Bước M) như được bộc lộ trong Ví dụ 91, Bước A. Bước tinh chế sản phẩm thô theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (građien rửa giải 3% đến 10% MeOH/DCM) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

Bước O. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-3-metyl-1-((S)-1-morpholinobutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetalđehyt



Lượng xúc tác osmi tetroxit được bổ sung vào dung dịch chứa 42mg (0,08mmol) (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-3-metyl-1-((S)-1-morpholinobutan-2-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 121, Bước N) trong THF (6ml) và nước (2ml). Sau 3 phút, 87mg (0,41mmol) natri periođat được bổ sung vào. Huyền phù đặc màu trắng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4,25 giờ, và sau đó được lọc qua phễu lọc xốp. Dịch lọc được cô một phần dưới áp suất giảm, và sau đó được pha loãng bằng hỗn hợp gồm nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa và chiết bằng etyl axetat (2X). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri thiosulfat bão hòa và sau đó dung dịch nước natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (cột C_{18} OBD 10µm điều chế Sunfire™ (do Waters, Milford, MA cung cấp), građien rửa giải 35% MeCN trong nước đến 75% MeCN trong nước trong khoảng thời gian 35 phút, khi cả hai dung môi chứa 0,1% TFA tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

Bước P. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-3-metyl-1-((S)-1-morpholinobutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



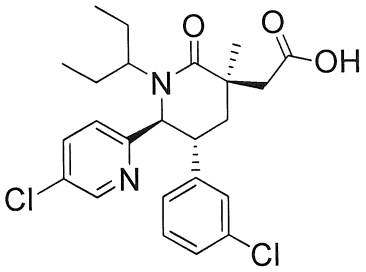
Dung dịch chứa 28mg (0,31mmol) natri clorit và 4,6mg (0,03mmol) natri đihyđrophosphat đihyđrat trong nước (1,6ml) được bổ sung vào dung dịch chứa 16mg (0,03mmol) 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-3-metyl-1-((S)-1-morpholinobutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetalđehyt (theo Ví dụ 121, Bước O) và 1,0ml (9,4mmol) 2-metyl-2-buten trong t-BuOH (3ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và sau đó được tôi bằng dung dịch HCl 1M và chiết bằng EtOAc (3X). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (cột C_{18} OBD 10µm điều chế Sunfire™ (do Waters, Milford, MA cung cấp), građien rửa giải 35% MeCN trong nước đến 60% MeCN trong nước trong khoảng thời gian 35

phút, khi cả hai dung môi chứa 0,1% TFA tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

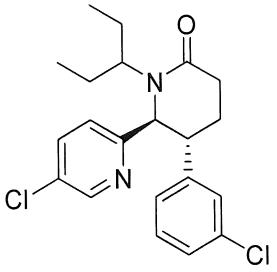
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,69 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,65 (1 H, dd, J = 8,3 Hz, 2,5 Hz), 7,14-7,22 (2 H, m), 7,01-7,08 (2 H, m), 6,88-6,95 (1 H, m), 4,85-4,90 (1 H, che phủ d), 3,94-4,09 (4 H, m), 3,42-3,53 (1 H, m), 3,07-3,24 (2 H, m), 2,88-3,01 (2 H, m), 2,73 (1 H, d, J = 13,7 Hz), 2,38 (1 H, t, J = 13,9 Hz), 2,10 (1 H, dd, J = 13,9 Hz. 3,5 Hz), 1,80-1,92 (1 H, m), 1,41 (3 H, s), 1,39-1,47 (2 H, m), 1,13 (3 H, dd, J = 6,5 Hz, 4,9 Hz), 0,93-1,05 (3 H, br s). Phổ khối (ESI) m/z = 534 (M+1).

VÍ DỤ 122

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic



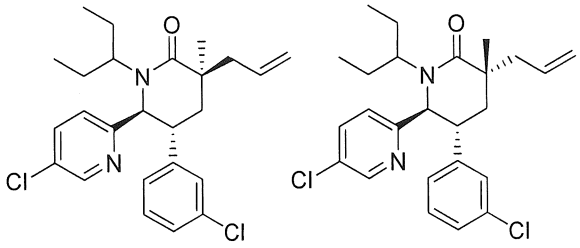
Bước A. (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-1-(pentan-3-yl)piperiđin-2-on



1,25g (31mmol) dịch phân tán chứa dung dịch natri hyđrua 60% trong dầu khoáng ở 0°C được bổ sung vào dung dịch đã được khử khí chứa (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)piperiđin-2-on (1,00g, 3,11mmol, Ví dụ 121, Bước F), 3-brompentan (6,0ml, 48,1mmol) và tetrabutylamoni iođua (3,45g, 9,34mmol) trong DMF khô (5,2ml). Hỗn hợp phản ứng này được làm tăng nhiệt độ đến 90° trong thời gian 8 giờ. Dung dịch nước $NaHCO_3$/NaCl bão hòa được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch NaCl

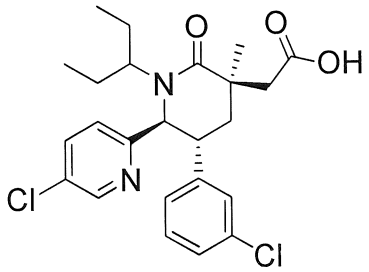
bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: građien rửa giải 25% đến 50% EtOAc/hexan mà đã được sục khí NH_3) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước B. (5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-3-metyl-1-(pentan-3-yl)piperiđin-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-1-(pentan-3-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 122, Bước A) theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 121, Các bước J và K và thu được ở dạng hỗn hợp gồm các epime ở C-3.

Bước C. Axit 2-((3R, 5R, 6S)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic

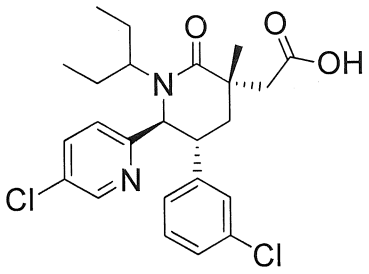


Hợp chất nêu ở đề mục thu được từ (5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-3-metyl-1-(pentan-3-yl)piperiđin-2-on (149mg, 0,335mmol, hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể ở C-3, Ví dụ 122, Bước B) theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (rửa giải: 50% MeCN/nước (0,1% TFA), tách rửa đồng dung môi) bằng cách sử dụng cột C18 OBD, 10uM, Sunfire™ (30 x 150mm), do Waters Corp (Milford, MA) cung cấp, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất đồng phân chính phân cực hơn.

1H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,53 (t, *J*=7,46 Hz, 3 H), 0,93 (t, *J*=7,46 Hz, 3 H), 1,20 - 1,34 (m, 1 H), 1,34 - 1,46 (m, 1 H), 1,49 (s, 3 H), 1,62 - 1,78 (m, 1 H), 1,83 (ddd, *J*=14,61, 7,58, 7,40 Hz, 1 H), 1,99 (dd, *J*=13,69, 3,18 Hz, 1 H), 2,22 (t, *J*=13,57 Hz, 1 H), 2,72 (d, *J*=15,89 Hz, 1 H), 2,88 - 2,99 (m, 1 H), 3,35 (d, *J*=15,89 Hz, 1 H), 3,43 (ddd, *J*=13,14, 9,72, 3,06 Hz, 1 H), 4,50 (d, *J*=9,78 Hz, 1 H), 6,76 (dt, *J*=7,58, 1,22 Hz, 1 H), 6,84 (d, *J*=8,07 Hz, 1 H), 6,98 (t, *J*=1,83 Hz, 1 H), 7,14 (t, *J*=7,70 Hz, 1 H), 7,53 (dd, *J*=8,07, 2,45 Hz, 1 H), 8,60 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H). Phổ khối (ESI) m/z = 463 (M+1).

VÍ DỤ 123

Axit 2-((3S, 5R, 6S)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic.

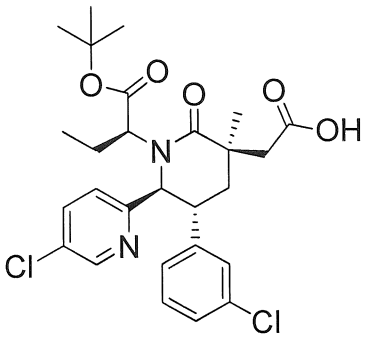


Hợp chất nêu ở đề mục thu được trong Ví dụ 122, Bước C ở dạng chất đồng phân phụ, kém phân cực hơn.

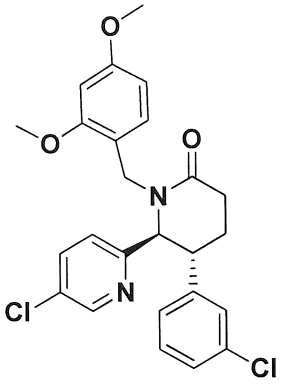
1H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,51 (t, *J*=7,46 Hz, 3 H), 0,94 (t, *J*=7,46 Hz, 3 H), 1,33 - 1,55 (m, 3 H), 1,73 (s, 3 H), 1,73 - 1,82 (m, 3 H), 2,24 (t, *J*=13,69 Hz, 1 H), 2,49 (d, *J*=15,16 Hz, 1 H), 2,88 (d, *J*=14,92 Hz, 1 H), 3,62 (ddd, *J*=13,88, 10,21, 3,55 Hz, 1 H), 4,42 (d, *J*=10,03 Hz, 1 H), 6,70 - 6,82 (m, 2 H), 6,96 (t, *J*=1,83 Hz, 1 H), 7,09 - 7,24 (m, 2 H), 7,52 (dd, *J*=8,07, 2,45 Hz, 1 H), 8,62 (d, *J*=2,45 Hz, 1 H). Phổ khối (ESI) m/z = 463 (M+1).

VÍ DỤ 124

Axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-tert-butoxy-1-oxobutan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A. (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-1-(2,4-đimetoxybenzyl)piperiđin-2-on

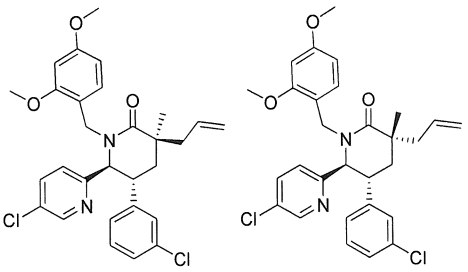


Dịch phân tán chứa dung dịch natri hyđrua 60% trong dầu khoáng (2,51g, 62,8mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa 6,72g (20,92mmol) (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 121, Bước F) trong DMF (~0,5M) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy 0°C trong thời gian 30 phút, tiếp theo bổ sung 1-(clometyl)-2,4-đimetoxybenzen (7,81g, 41,8mmol) vào. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng này được tôi ở 0°C bằng axit axetic với lượng hơi dư (4,79ml, 84mmol). Hỗn hợp này được trung hòa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra dầu màu đỏ. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: građien rửa giải 0% đến 30% etyl axetat/DCM) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng nhạt.

1H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 1,81 - 1,93 (m, 1 H), 2,00 - 2,11 (m, 1 H), 2,38 - 2,50 (m, 1 H), 2,50 - 2,61 (m, 1 H), 3,30 (dt, *J*=6,60, 4,16 Hz, 1 H), 3,63 (s, 3 H), 3,74 (d, *J*=14,43 Hz, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 4,86 (d, *J*=4,40 Hz, 1 H), 5,23 (d, *J*=14,43 Hz, 1 H), 6,37 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H), 6,44 (dd, *J*=8,31, 2,45 Hz, 1 H), 6,84 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H), 6,90 - 7,00 (m, 2 H), 7,08 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H), 7,11 - 7,16 (m, 1 H), 7,18 (d,

J=8,31 Hz, 1 H), 7,61 (dd, *J*=8,31, 2,45 Hz, 1 H), 8,56 (d, *J*=2,45 Hz, 1 H). Phổ khối (ESI) m/z = 471 (M+1).

Bước B. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-1-(2,4-đimetoxybenzyl)-3-metylpiperiđin-2-on và (3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-1-(2,4-đimetoxybenzyl)-3-metylpiperiđin-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-1-(2,4-đimetoxybenzyl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 124, Bước A) theo quy trình tương tự như các quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 121, Các bước J và K và thu được ở dạng hỗn hợp gồm các epime ở C-3.

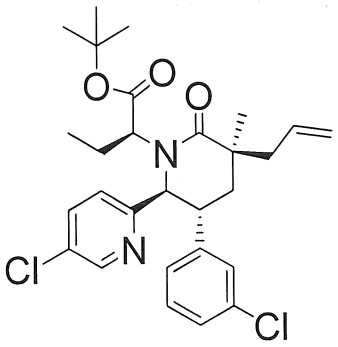
Bước C. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on

(5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-1-(2,4-đimetoxybenzyl)-3-metylpiperiđin-2-on (3,6g, 6,85mmol, hỗn hợp gồm các epime C-3, Ví dụ 124, Bước B) được hòa tan trong TFA (26,4ml, 343mmol) và hỗn hợp phản ứng này được làm tăng nhiệt độ đến 70° trong thời gian 1,5 giờ. Sau đó, nó được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và TFA được loại bỏ bằng cách cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm được cho đồng sôi với heptan, hòa tan trong DCM và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và dung dịch NaCl bão hòa dung dịch. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: gradien rửa giải 35% đến 45% EtOAc/hexan mà đã được sục NH_3) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất đồng phân phân cực rõ hơn ở dạng rắn màu trắng: (R_f trong 75% EtOAc/hexan =0,44).

1H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,67 - 0,84 (m, 1 H), 1,10 - 1,25 (m, 3 H), 1,60 (br. s., 1 H), 1,85 - 2,04 (m, 2 H), 2,32 - 2,50 (m, 1 H), 2,56 (d, *J*=8,31 Hz, 1 H), 3,19 - 3,33 (m, 1 H), 4,56 - 4,66 (m, 1 H), 4,99 - 5,14 (m, 2 H), 5,68 - 5,84 (m, 1 H), 5,89 (br. s., 1 H), 6,72 - 6,84 (m, 2 H), 6,92 - 7,01 (m, 1 H), 7,01 - 7,12 (m, 2 H), 7,12

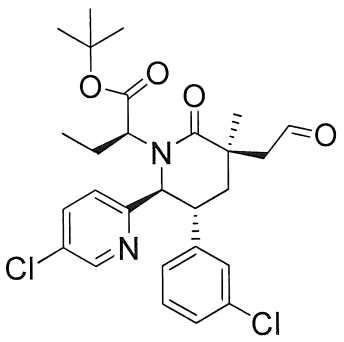
- 7,23 (m, 1 H), 7,35 - 7,48 (m, 1 H), 8,31 - 8,48 (m, 1 H). Phổ khối (ESI) m/z = 375 (M+1).

Bước D. (S) tert-butyl 2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoat



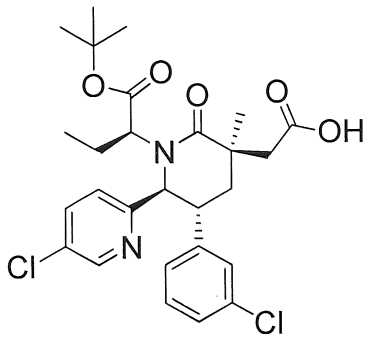
9,5mg (0,24mmol) dịch phân tán chứa dung dịch natri hyđrua 60% trong dầu khoáng được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (77mg, 0,205mmol, Ví dụ 124, Bước C) trong DMF (0,3ml), tiếp theo là tert-butyl 2-brombutanoat (92mg, 0,410mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm, được tôi bằng MeOH/HOAc, pha loãng bằng EtOAc và nước và chiết vào EtOAc. Các chất hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột C18 OBD 10 µm điều chế Sunfire™ (do Waters, Milford, MA cung cấp) (rửa giải: 70% axetonitril, nước, 0,1%TFA) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục, cũng như chất đồng phân lập thể của nó, (R)-tert-butyl 2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoat.

Bước E. (S)-tert-butyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-3-metyl-2-oxo-3-(2-oxoetyl)piperiđin-1-yl)butanoat



Ví dụ được điều chế từ (S)-tert-butyl 2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoat (theo Ví dụ 124, Bước D) như được bộc lộ trong Ví dụ 121, Bước O. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột C18 OBD 10µm điều chế Sunfire™ (do Waters, Milford, MA cung cấp) (rửa giải: građien rửa giải 55% đến 75% axetonitril, nước, 0,1%TFA) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng sau khi đông khô nhanh.

Bước F. Axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-tert-butoxy-1-oxobutan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

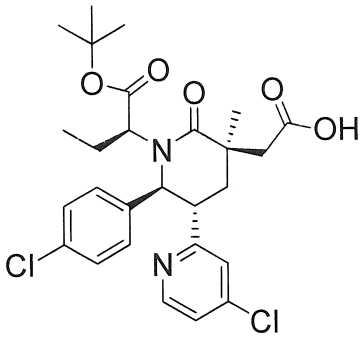


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (S)-tert-butyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-3-metyl-2-oxo-3-(2-oxoetyl)piperiđin-1-yl)butanoat (theo Ví dụ 124, Bước E) như được bộc lộ trong Ví dụ 121, Bước P.

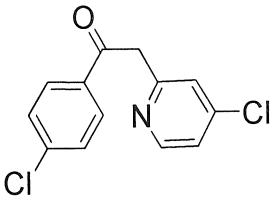
^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,46 (t, *J*=7,46 Hz, 2 H), 1,09 - 1,28 (m, 2 H), 1,28 - 1,42 (m, 2 H), 1,42 - 1,46 (m, 2 H), 1,49 (s, 7 H), 1,71 - 1,90 (m, 3 H), 1,93 - 2,04 (m, 1 H), 2,12 - 2,29 (m, 2 H), 2,89 - 2,97 (m, 1 H), 2,99 (dd, *J*=7,70, 4,28 Hz, 1 H), 3,01 - 3,09 (m, 1 H), 3,61 (ddd, *J*=13,02, 9,84, 3,55 Hz, 1 H), 4,73 (d, *J*=10,27 Hz, 1 H), 6,83 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H), 6,94 (d, *J*=8,31 Hz, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 7,11 (t, *J*=7,70 Hz, 1 H), 7,14 - 7,18 (m, 1 H), 7,56 (dd, *J*=8,31, 2,45 Hz, 1 H), 8,61 (d, *J*=2,45 Hz, 1 H). Phổ khối (ESI) m/z = 535 (M+1).

VÍ DỤ 125

Axit 2-((3R,5S,6S)-1-((S)-1-tert-butoxy-1-oxobutan-2-yl)-6-(4-clophenyl)-5-(4-clopyriđin-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

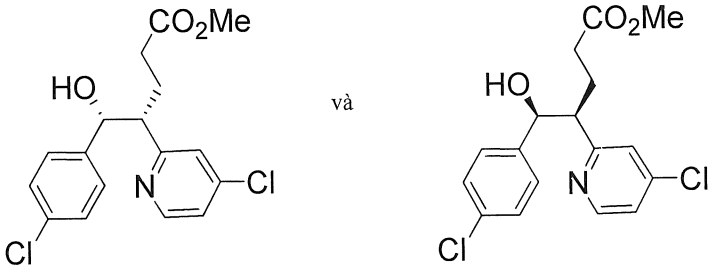


Bước A. 1-(4-clophenyl)-2-(4-clopyriđin-2-yl)etanon



LiHMDS 1M trong THF (63,5g, 380mmol) được bổ sung từ từ qua phễu nhỏ giọt vào dung dịch chứa 4-clo-2-metylpyriđin (23,07g, 181mmol) và metyl 4-clobenzoat (30,8g, 181mmol) trong THF khô (500ml) ở 0°C. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng $NaHCO_3$ dung dịch, cô dưới áp suất giảm, và chiết bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

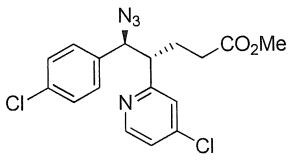
Bước B. (4R,5R)-metyl 5-(4-clophenyl)-4-(4-clopyriđin-2-yl)-5-hyđroxypentanoat và (4S,5S)-metyl 5-(4-clophenyl)-4-(4-clopyriđin-2-yl)-5-hyđroxypentanoat



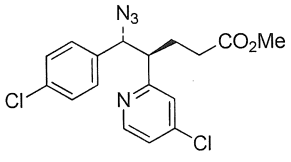
Metyl acrylat (15,73ml, 174mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 1-(4-clophenyl)-2-(4-clopyriđin-2-yl)etanon (42,0g, 158mmol) và DBU (28,5ml, 189mmol, Ví dụ 125, Bước A) trong đioxan (316ml) ở 80°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 80°C trong thời gian 30 phút, tại thời điểm đó thêm metyl acrylat (2,86ml, 31mmol) được bổ sung vào. Khi phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp này được làm lạnh đến 0°C. Metanol (500ml) được bổ sung từ từ vào, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và $NaBH_4$ (5,97g, 158mmol) được bổ sung từ từ vào. Dung dịch này

được cô dưới áp suất giảm, và phân bố giữa etyl axetat và dung dịch NaOH 1N. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: gradien rửa giải EtOAc/hexan mà đã được sục NH_3) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước C. (4S,5S)-metyl 5-aziđo-5-(4-clophenyl)-4-(4-clopyriđin-2-yl)pentanoat và (4R,5R)-metyl 5-aziđo-5-(4-clophenyl)-4-(4-clopyriđin-2-yl)

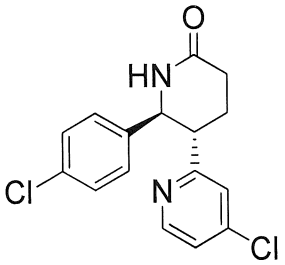


và



Hợp chất nêu ở đề mục hỗn hợp được điều chế từ metyl 5-(4-clophenyl)-4-(4-clopyriđin-2-yl)-5-hyđroxypentanoat (theo Ví dụ 125, Bước B) như được bộc lộ trong Ví dụ 121, Bước E, bằng cách sử dụng 2,0 đương lượng NaN_3 ở 100°C. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: gradien rửa giải 15% đến 45% etyl axetat/hexan).

Bước D. (5S,6S)-6-(4-clophenyl)-5-(4-clopyriđin-2-yl)piperiđin-2-on

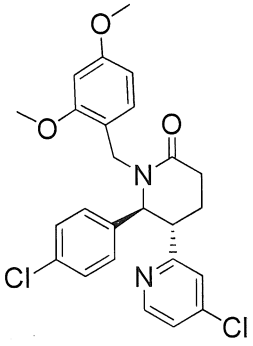


Hỗn hợp hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ (4S,5S)-metyl 5-aziđo-5-(4-clophenyl)-4-(4-clopyriđin-2-yl)pentanoat (hỗn hợp chất triệt quang) (theo Ví dụ 125, Bước C) như được bộc lộ trong Ví dụ 121, Bước F. Sản phẩm thô trước hết được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: gradien rửa giải 5% đến 40% etyl axetat/DCM), sau đó từng chất đồng phân lập thể được tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng (cột 250 x 30mm AS-H với IPA (0,2% DEA) 50g/phút + 50 g/phút CO_2 trên Thar 350 SFC (do Thar Technologies, Pittsburg, PA cung cấp)) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất đồng phân lập thể rửa giải ra nhanh hơn.

1H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 1,60 (br. s., 3 H), 2,07 (dddd, *J*=13,60, 5,84, 2,93, 2,81 Hz, 2 H), 2,30 - 2,46 (m, 2 H), 2,54 - 2,72 (m, 4 H), 2,96 (ddd, *J*=12,10,

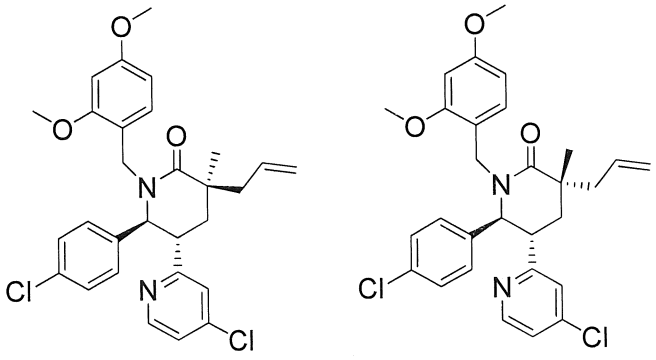
9,54, 2,81 Hz, 2 H), 3,50 (s, 1 H), 4,98 (d, *J*=10,03 Hz, 2 H), 5,78 (br. s., 2 H), 6,81 (d, *J*=1,71 Hz, 2 H), 7,03 (d, *J*=8,31 Hz, 4 H), 7,09 - 7,17 (m, 2 H), 7,21 (d, *J*=8,07 Hz, 4 H), 8,46 (d, *J*=5,38 Hz, 2 H), Phổ khối (ESI) m/z = 321 (M+1), (t_R = 7,1 phút trên 40% iPrOH/hexan trên cột phân tích Chiracel OD)

Bước E. (5S,6S)-6-(4-clophenyl)-5-(4-clopyriđin-2-yl)-1-(2,4-đimetoxybenzyl)piperiđin-2-on hoặc (5R,6R)-6-(4-clophenyl)-5-(4-clopyriđin-2-yl)-1-(2,4-đimetoxybenzyl)piperiđin-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục hỗn hợp được điều chế từ (5S,6S)-6-(4-clophenyl)-5-(4-clopyriđin-2-yl)piperiđin-2-on hoặc (5R,6R)-6-(4-clophenyl)-5-(4-clopyriđin-2-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 125, Bước D và 1-(clometyl)-2,4-đimetoxybenzen bằng cách áp dụng quy trình tương tự quy trình được bộc lộ trong Ví dụ 124, Bước A.

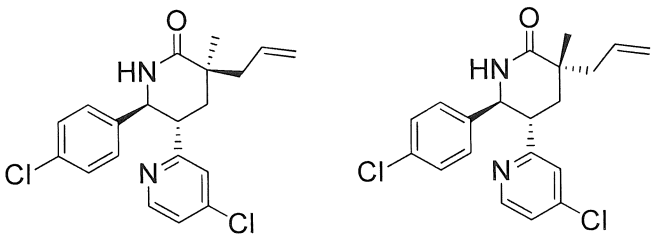
Bước F. (3S,5S,6S)-3-alyl-6-(4-clophenyl)-5-(4-clopyriđin-2-yl)-1-(2,4-đimetoxybenzyl)-3-metylpiperiđin-2-on và (3R,5S,6S)-3-alyl-6-(4-clophenyl)-5-(4-clopyriđin-2-yl)-1-(2,4-đimetoxybenzyl)-3-metylpiperiđin-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể từ (5S,6S)-6-(4-clophenyl)-5-(4-clopyriđin-2-yl)-1-(2,4-đimetoxybenzyl)-

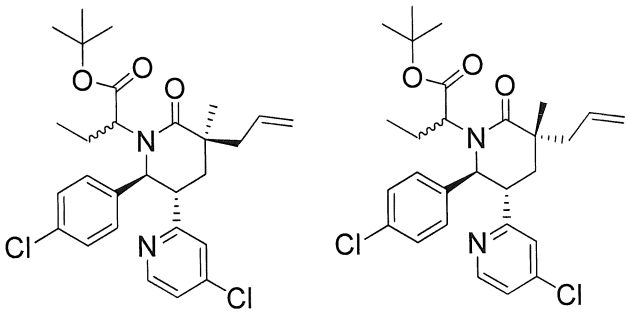
3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 125, Bước E) bằng cách áp dụng quy trình tương tự quy trình được bộc lộ trong Ví dụ 121, Các bước J và K.

Bước G. (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)piperiđin-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể ở vị trí C3 từ (5S,6S)-6-(4-clophenyl)-5-(4-clopyriđin-2-yl)-1-(2,4-đimetoxybenzyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 125, Bước F) theo quy trình tương tự quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 124, Bước C, tiếp theo tinh chế trên silicagel, chỉ khác phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường hơn là 70° và các dung môi rửa giải là 0% đến 3% MeOH/DCM.

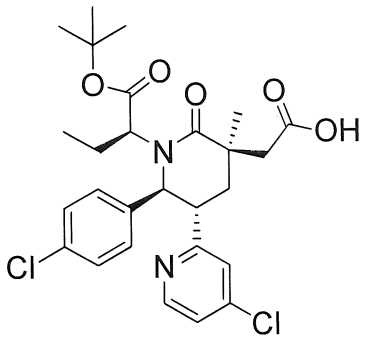
Bước H. Tert-butyl 2-((3S,5S,6S)-3-alyl-6-(4-clophenyl)-5-(4-clopyriđin-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoat và tert-butyl 2-((3R,5S,6S)-3-alyl-6-(4-clophenyl)-5-(4-clopyriđin-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoat



Dịch phân tán chứa dung dịch natri hyđrua 60% trong dầu khoáng (15,99mg, 0,400mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 100mg, (0,266mmol) (5S,6S)-3-alyl-6-(4-clophenyl)-5-(4-clopyriđin-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 125, Bước G; hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể) trong DMF khô (533µl) ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được xử lý bằng siêu âm ở 40°C trong 10 phút, tiếp theo bổ sung tert-butyl 2-brombutanoat (119mg, 0,533mmol) vào. Khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 24 giờ, sau đó được bổ sung thêm 2 đương lượng NaH vào, và khuấy qua đêm. Phản ứng này được tôi bằng lượng nhỏ 10% HOAc trong MeOH, pha loãng bằng EtOAc và nước và chiết vào EtOAc x 3. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô

trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (cột C18 OBD 10µm điều chế Sunfire™ (do Waters, Milford, MA cung cấp, građien rửa giải 55% MeCN trong nước đến 75% MeCN trong nước trong khoảng thời gian 35 phút, khi cả hai dung môi chứa 0,1% TFA) tạo ra hỗn hợp gồm 4 epime bao gồm hợp chất nêu ở đề mục và 3 epime khác. Sau khi sắc ký lỏng cao áp, sản phẩm chứa các phân đoạn được cô dưới áp suất giảm, và chiết vào etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô.

Bước I. Axit 2-((3R,5S,6S)-1-((S)-1-tert-butoxy-1-oxobutan-2-yl)-6-(4-clophenyl)-5-(4-clopyriđin-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

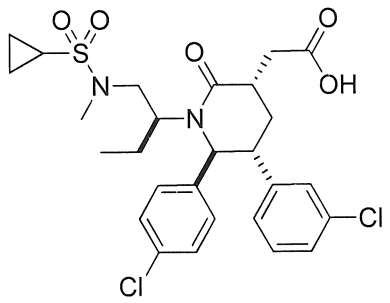


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 125, Bước H) như được bộc lộ trong Ví dụ 121, Các bước O và P. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (cột C18 OBD 10 µm điều chế Sunfire™ (do Waters, Milford, MA cung cấp) (rửa giải: 55% MeCN/nước (0,1% TFA) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

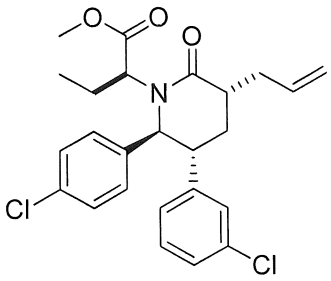
1H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,56 (t, *J*=7,46 Hz, 3 H), 1,43 (s, 3 H), 1,45 - 1,57 (m, 11 H), 2,17 - 2,35 (m, 3 H), 2,78 - 2,92 (m, 2 H), 3,09 (dd, *J*=7,70, 3,79 Hz, 1 H), 3,57 - 3,66 (m, 1 H), 5,00 (d, *J*=10,51 Hz, 1 H), 7,02 (d, *J*=1,71 Hz, 1 H), 7,11 (d, *J*=7,34 Hz, 2 H), 7,20 (dd, *J*=5,50, 1,83 Hz, 1 H), 7,24 (d, *J*=8,56 Hz, 2 H), 8,41 (d, *J*=5,38 Hz, 1 H). Phổ khối (ESI) m/z = 535 (M+1).

VÍ DỤ 126

Axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

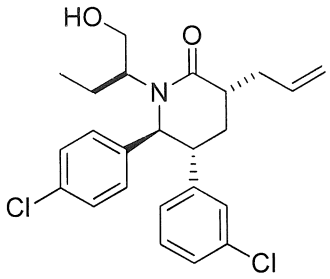


Bước A. (S)-Metyl 2-((3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoat



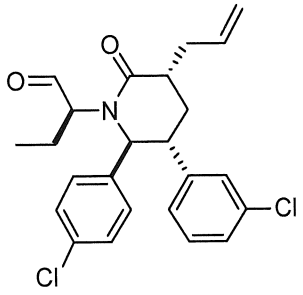
Dịch phân tán chứa dung dịch natri hyđrua 60% trong dầu khoáng (0,361g, 9,02mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1,3g (3,61mmol) (3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 42, Bước A) trong DMF (14,43ml) ở 0°C. Huyền phù đặc màu xám được khuấy ở 0°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, metyl 2-brombutanoat (1,246ml, 10,83mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch LiCl 1M (2x), và dung dịch nước NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 được lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (cột loại 80g; chất rửa giải: 10% đến 35% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất đồng phân không đối quang chính kém phân cực hơn.

Bước B. (3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)piperiđin-2-on



Lithi bohyđrua (67,2mg, 3,08mmol) được bổ sung ở 0°C vào dung dịch chứa 710mg (1,542mmol) (S)-metyl 2-((3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoat (theo Ví dụ 126, Bước A) trong Et_2O (15ml). Quan sát thấy hiện tượng thoát khí. Huyền phù đặc màu trắng thu được được khuấy ở 0°C trong 60 phút. Hỗn hợp này được tôi bằng dung dịch HCl 1M làm lạnh bằng nước đá. Quan sát thấy hiện tượng thoát khí. Hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (cột loại 24g; chất rửa giải: 20% đến 40% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

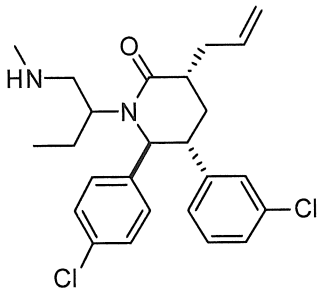
Bước C. (S)-2-((3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-1-yl)butanal



Dess-Martin periođinan (2,94g, 6,94mmol) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung vào hỗn hợp gồm 2,00g (4,63mmol) (3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 126, Bước B) trong nước (0,125g, 6,94mmol) và DCM (50ml). Sau khi được khuấy trong thời gian 1 giờ (không còn phát hiện nguyên liệu ban đầu theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng cách bổ sung 10ml dung dịch $Na_2S_2O_3$ 0,5M vào, chiết bằng DCM, và rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và dung dịch nước NaCl bão hòa. Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký trên

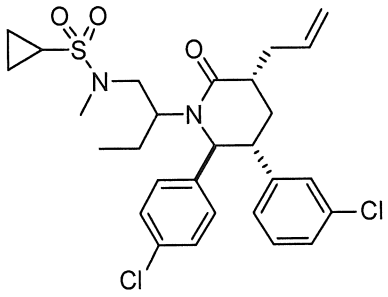
silicagel (80g SiO_2, EtOAc/hexan 5% đến 20%) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bọt màu trắng.

Bước D. (3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(metylamino)butan-2-yl)piperiđin-2-on



Metylamin 2M trong THF (19,40ml, 38,8mmol) và natri triaxetoxy hyđroborat (3,29g, 15,52mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa 1,67g (3,88mmol) (S)-2-((3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-1-yl)butanal (theo Ví dụ 126, Bước C) và axit axetic (6,60ml, 116mmol) trong DCE (40ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 ngày. Phản ứng này được dừng bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa chiết bằng EtOAc, và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaOH 1N và dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng nhạt, mà được sử dụng không cần tinh chế thêm ở bước tiếp theo.

Bước E. N-(2-((3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)-N-metylxyclopropansulfonamit



Pyriđin (6,06ml, 75,0mmol) và xyclopropansulfonyl clorua (3,85ml, 37,5mmol) lần lượt được bổ sung ở 40°C vào dung dịch chứa amin tự do được điều chế theo Ví dụ 126, bước D (1,67g, 3,75mmol) trong DCE (15ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 40°C trong thời gian 14 giờ. Sau khoảng thời gian đó thêm 10 đương lượng pyriđin và 10 đương lượng xyclopropansulfonyl clorua được bổ sung vào. Hỗn hợp

phản ứng này được khuấy ở 40°C trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng dung dịch axit xitric 10% và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (SiO_2, 25g; chất rửa giải: 20% đến 40% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bọt màu trắng.

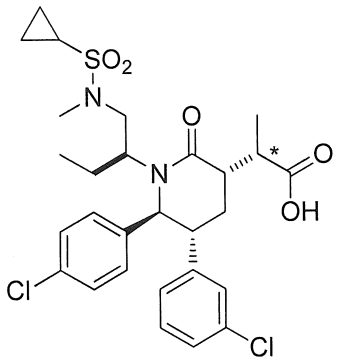
Bước F. Axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

N-(2-((3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)-N-metylxyclopropansulfonamit (theo Ví dụ 126, Bước D) được chuyển hóa thành axit theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 1, Bước H, để tạo ra hợp chất thô nêu ở đều mục này. Nguyên liệu thô này được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký, rửa giải bằng 60% đến 80% EtOAc trong hexan, để tạo ra dầu không màu. Dầu này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (rửa giải: građien rửa giải 10% đến 90% axetonitril, nước, 0,1%TFA) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là pic được rửa giải thứ hai ra khỏi sắc ký lỏng cao áp đảo pha) ở dạng rắn màu trắng sau khi đông khô nhanh.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,51 (t, *J*=7,53 Hz, 3 H), 0,96 - 1,11 (m, 2 H), 1,17 - 1,32 (m, 2 H), 1,61 (ddd, *J*=14,28, 7,83, 3,91 Hz, 1 H), 1,88 - 2,02 (m, 2 H), 2,31 - 2,47 (m, 3 H), 2,68 - 2,77 (m, 1 H), 2,81 (br. s., 1 H), 2,86 - 3,10 (m, 2 H), 2,92 (s, 3 H), 3,23 (dd, *J*=15,45, 10,17 Hz, 1 H), 4,67 (d, *J*=10,56 Hz, 1 H), 6,86 (m, 1 H), 6,94 (m, 3 H), 7,11 - 7,20 (m, 2 H), 7,23 - 7,32 (m, 2 H); Phổ khối (ESI) m/z = 567,2 (M+1).

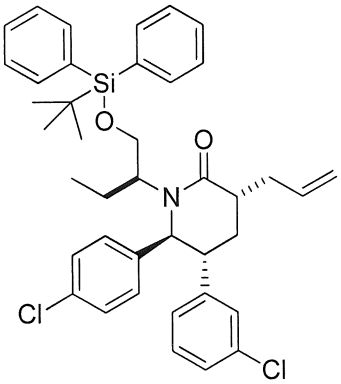
VÍ DỤ 127

Axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)propanoic



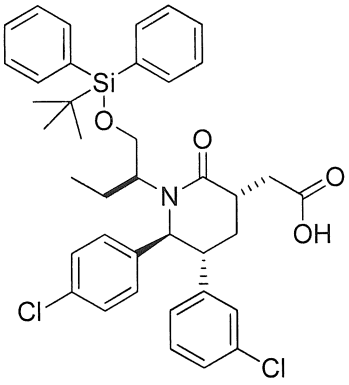
** hóa học lập thể chưa biết*

Bước A. (3R,5R,6S)-3-alyl-1-((S)-1-((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)piperiđin-2-on



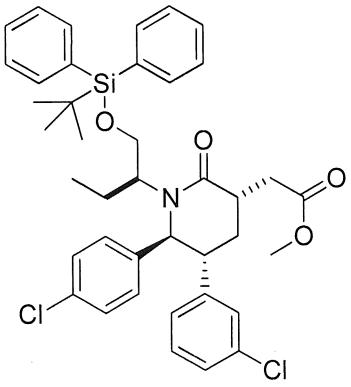
1H-imiđazol (97mg, 1,422mmol), tiếp theo là tert-butylclođiphenylsilan (473µl, 1,849mmol), được bổ sung vào dung dịch chứa 615mg (1,422mmol) (3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 126, Bước B) trong DMF (4741µl) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 15 phút và sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và sau đó được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc và lớp hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch LiCl 1M, và dung dịch nước NaCl bão hòa. Hỗn hợp này được làm khô trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (cột loại 24g; chất rửa giải: 0% đến 30% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước B. Axit 2-((3S,5R,6S)-1-((S)-1-((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Natri periođat (1041mg, 4,87mmol) và ruteni clorua hyđrat (27,4mg, 0,122mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3R,5R,6S)-3-alyl-1-((S)-1-(tert-butylđiphenylsilyloxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)piperiđin-2-on (816mg, 1,216mmol; Ví dụ 127, Bước A) trong nước/axetonitril/CCl_4 (7ml/5ml/5ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy kỹ ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc và axit hóa bằng dung dịch HCl 1M. Dung dịch nước NaCl bão hòa được bổ sung vào và hỗn hợp này được lọc để loại bỏ nhũ tương. Các lớp của dịch lọc này phân tách. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (cột loại 24g; chất rửa giải: 0% đến 50% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

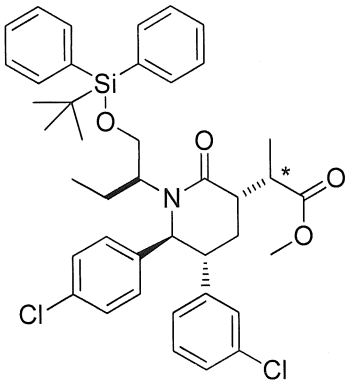
Bước C. Metyl 2-((3S,5R,6S)-1-((S)-1-((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat



TMS-điazometan (2,0M trong ete) (807µl, 1,614mmol)được bổ sung vào dung dịch chứa 2-((3S,5R,6S)-1-((S)-1-(tert-butylđiphenylsilyloxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic axit (741mg, 1,076mmol; Ví dụ 127, Bước B) trong 10ml dung dịch chứa MeOH 10% trong DCM ở nhiệt độ trong phòng. Hiện tượng thoát khí được quan sát thấy và hỗn hợp màu vàng được khuấy ở

nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Thêm TMS-điazometan (2,0M trong ete) (807µl, 1,614mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (cột loại 24g; chất rửa giải: 0% đến 30% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước D. Metyl 2-((3S,5R,6S)-1-((S)-1-((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)propanoat

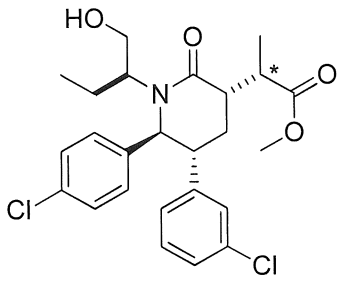


** hóa học lập thể chưa biết*

Metyl 2-((3S,5R,6S)-1-((S)-1-((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat (theo Ví dụ 127, Bước C) được cho đồng sôi với toluen 3x và sau đó được hòa tan trong THF (14ml) trong khí quyển Ar và hỗn hợp này được làm lạnh đến -78°C. HMPA (236µl, 1,356mmol) và LHMDS (1,0M trong THF) (1356µl, 1,356mmol) được bổ sung vào trong khí quyển Ar ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 30 phút. Màu của hỗn hợp này chuyển sang màu vàng nhạt. Sau đó, iođometan (110µl, 1,763mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được để ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và các lớp được tách. Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (VersaPak kiểu chữ I gộp 2 x 50g, do Spherical, Supelco, Bellenfonte, PA cung cấp; chất rửa giải: 20% đến 30% MtBE trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất đồng phân không đối quang chính kém phân cực hơn. Thời gian lưu của chất đồng phân không đối quang kém phân cực hơn bằng 0,871 phút (80% đến 100% MeCN + 0,1% dung dịch nước TFA + 0,1% TFA, trong thời gian 1 phút). Thời gian lưu của chất đồng phân

không đối quang phân cực hơn bằng 0,841 phút (80% đến 100% MeCN + 0,1% dung dịch nước TFA + 0,1% TFA, trong thời gian 1 phút).

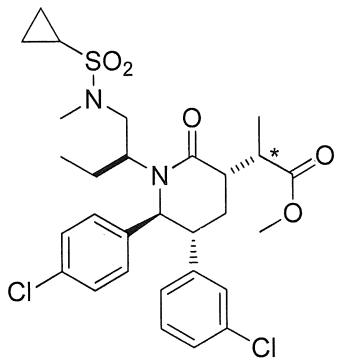
Bước E. Metyl 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)propanoat



** hóa học lập thể chưa biết*

TBAF (1,0M trong THF) (1590µl, 1,590mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 2-((3S,5R,6S)-1-((S)-1-((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)propanoat (285mg, 0,398mmol) (chất đồng phân kém phân cực hơn thu được theo bước D) trong THF (1988µl). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng dung dịch HCl 1M và pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (11g VersaPak kiểu chữ I, do Spherical, Supelco, Bellenfonte, PA cung cấp; chất rửa giải: 50% đến 75% MtBE trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước F. Metyl 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(N-metylxycl-opropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)propanoat



** hóa học lập thể chưa biết*

Bình, chứa dung dịch chứa metyl 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)propanoat (195mg, 0,408mmol; Ví dụ 127, Bước E) và N-metylxyclopropansulfonamit (165mg, 1,223mmol) trong toluen (2038µl) được tháo rỗng và nạp đầy lại bằng Ar (5 x). Tiếp theo, xyanometylentributylphosphoran (321µl, 1,223mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp màu cam nâu nhạt được làm tăng nhiệt độ đến 70°C trong thời gian 2 giờ. Thêm N-metylxyclopropansulfonamit (134mg, 0,991mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được làm tăng nhiệt độ đến 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm tăng nhiệt độ để hồi lưu qua đêm và sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc và dung dịch nước NaCl bão hòa. Các lớp được tách. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (cột loại 4g chất rửa giải: 0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước G. Axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)propanoic

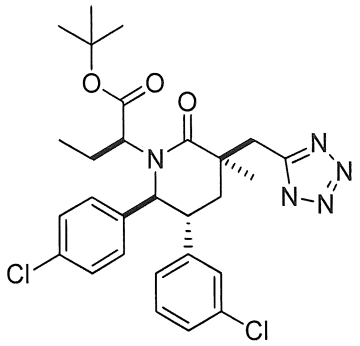
LiOH (dung dịch nước 3M) (157µl, 0,470mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)propanoat (56mg, 0,094mmol; Ví dụ 127, Bước F) trong MeOH/THF/H_2O (1ml/1ml/2ml) ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù đặc này được làm tăng nhiệt độ đến ~100°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được axit hóa bằng dung dịch HCl 1M và chiết bằng EtOAc (2 x). Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Màng không màu được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột: cột Gemini-NX C_{18} 5um; do Phenomonex, Torrance, CA cung cấp; chất rửa giải: 0% đến 100% MeCN + 0,1% dung dịch nước TFA + 0,1% TFA, trong 20 phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,50 (t, *J*=6,65 Hz, 3 H), 0,95 - 1,07 (m, 2 H), 1,20-1,26 (m, 5 H), 1,40 (dd, *J*=10,96, 7,24 Hz, 1 H), 1,52 - 1,66 (m, 1 H), 1,85-1,93 (m, 1 H), 1,96-2,00 (m, 1 H), 2,22-2,36 (m, 2 H), 2,70 - 2,79 (m, 1 H), 2,88 - 3,07 (m, 6 H), 3,13 (quin, *J*=7,19 Hz, 1 H), 4,67 (d, *J*=10,56 Hz, 1 H), 6,89-6,92 (m, 1 H),

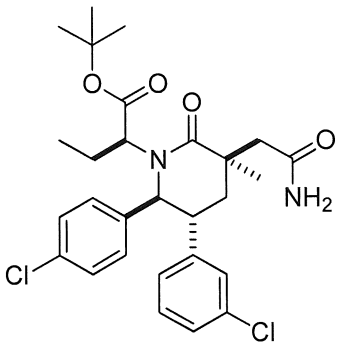
6,94 - 7,01 (m, 3 H), 7,14 - 7,18 (m, 2 H), 7,25 (d, *J*=8,41 Hz, 2 H); Phổ khối (ESI) m/z = 603 (M+23), 581 (M+1).

VÍ DỤ 128

(S)-*tert*-butyl 2-((3R,5R,6S)-3-((1H-tetrazol-5-yl)metyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoat

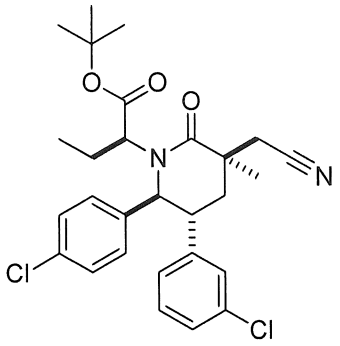


Bước A. (S)-*tert*-butyl 2-((3R,5R,6S)-3-(2-amino-2-oxoetyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoat



Dung dịch chứa 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-*tert*-butoxy-1-oxobutan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic axit (230mg, 0,430mmol; Ví dụ 67) trong DMF (4,3ml) được xử lý lần lượt bằng *N*-(3-đimethyaminopropyl)-*N*'-etylcarbođiimit hyđroclorua (165mg, 0,86mmol), 1-hyđroxy-7-azabenzotriazol (117mg, 0,86mmol) và $NaHCO_3$ (72,3mg, 0,861mmol). Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ, dung dịch chứa 7M amoniac trong metanol (6,2ml, 4,30mmol) được bổ sung nhỏ giọt và hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng (nước), chiết (2×EtOAc), và rửa (1×dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, và 2×dung dịch nước NaCl bão hòa). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (45% đến 70% MeCN/H_2O (0,1% TFA), građien rửa giải) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

Bước B. (S)-tert-butyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-(xyanometyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoat



Dung dịch chứa (S)-tert-butyl 2-((3R,5R,6S)-3-(2-amino-2-oxoetyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoat (105mg, 0,197mmol; Ví dụ 128, Bước A) và trietylamin (137µl, 0,984mmol) trong THF (3,3ml) được xử lý bằng 2,2,2-trifloaxetic anhyđrit (69,8µl, 0,492mmol) ở 0°C. Sau khi được khuấy ở 0°C trong 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội (dung dịch axit xitric 10%), chiết (2×EtOAc) và rửa (dung dịch nước NaCl bão hòa). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký trên silicagel (12g SiO_2, građien rửa giải 20% đến 50% EtOAc/Hex,) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bọt không màu.

Bước C. (S)-*tert*-butyl 2-((3R,5R,6S)-3-((1H-tetrazol-5-yl)metyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoat

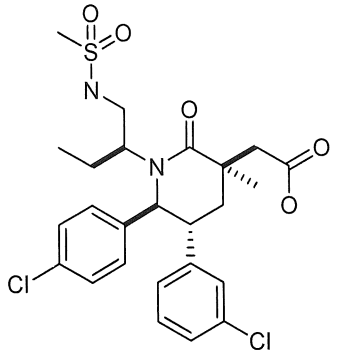
Natri azit (127mg, 1,96mmol) và NH_4Cl (105mg, 1,96mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-*tert*-butyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-(xyanometyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoat (101mg, 0,196mmol; Ví dụ 128, Bước B) trong DMF (0,50ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 90°C trong 5 ngày. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được tôi (bằng dung dịch nước axit xitric 10%), chiết (2×EtOAc), và rửa (3×dung dịch nước NaCl bão hòa). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (građien rửa giải 60% đến 85% AcCN/H_2O,) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,23 − 7,26 (2 H, m), 7,09 − 7,19 (2 H, m), 7,01 (1 H, t, *J* = 1,9 Hz), 6,92 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 6,75 − 6,80 (1 H, m), 4,60 (1 H, d, *J* = 10,8 Hz), 3,44 − 3,63 (2 H, m), 3,27 (1 H, br. s.), 3,15 (1 H, dd, *J* = 8,3, 3,4 Hz),

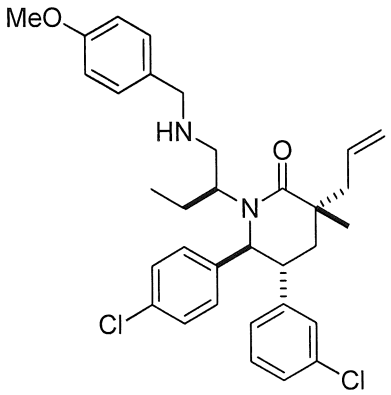
2,29 – 2,42 (2 H, m), 2,24 (1 H, d, J = 3,3 Hz), 1,49 – 1,52 (8 H, m), 1,34 – 1,40 (1 H, m), 1,32 (3 H, s), 0,55 (3 H, t, J = 7,4 Hz); MS (ESI) 558,1 $[M+H]^+$, 556,2 $[M-H]^-$.

VÍ DỤ 129

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(metylsulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

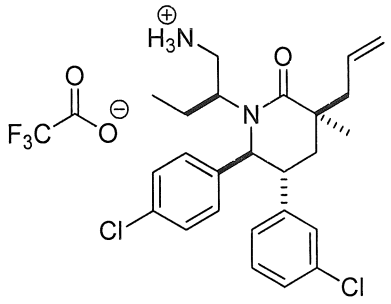


Bước A. (3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-((4-metoxybenzyl)amino)butan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



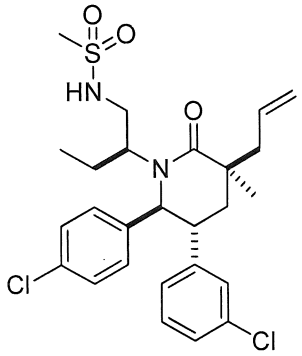
Natri triaxetoxybohyđrua (429mg, 2,03mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-2-((3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanal (300mg, 0,675mmol; Ví dụ 91, Bước C) và (4-metoxyphenyl)metanamin (131µl, 1,01mmol) trong DCE (4,5ml) ở 0°C thành nhiều phần. Sau khi được khuấy ở 25°C trong 18 giờ, hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng cách bổ sung nước đá dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết (2×DCM). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa (1×dung dịch nước NaCl bão hòa) và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng màng màu vàng. Sản phẩm được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Bước B. (S)-2-((3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butan-1-amoni 2,2,2-trifloaxetat



Xeri amoni nitrat (2,87g, 5,23mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(4-metoxybenzylamino)butan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (370mg, 0,654mmol; Ví dụ 129, Bước A) trong axetonitril (8,0ml) và nước (1,6ml) ở 25°C. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày, hỗn hợp phản ứng được tôi (dung dịch nước NaCl bão hòa), chiết (3×EtOAc), và rửa (1×dung dịch nước NaCl bão hòa). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (građien rửa giải 35% đến 70% MeCN/H_2O (0,1% TFA)) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bột màu vàng nhạt.

Bước C. *N*-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-piperiđin-1-yl)butyl)metansulfonamit



(S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butan-1-aminium 2,2,2-trifloaxetat (74mg, 0,14mmol; Ví dụ 129, Bước B) được hòa tan trong DCM ở 0°C và lithi hyđroxit 2N (0,34ml, 0,68mmol) được bổ sung vào và dung dịch thu được được khuấy trong 5 phút ở 0°C. Dung dịch được chiết (2×DCM), rửa (dung dịch nước NaCl bão hòa), làm khô (Na_2SO_4), và cô dưới áp suất giảm để tạo ra amin tự do. Metansulfonyl clorua (53µl, 0,68mmol) và

pyriđin (66µl, 0,820mmol) được lần lượt bổ sung vào dung dịch chứa amin tự do thu được trên đây trong DMF (0,34ml) ở 0°C. Sau khi được khuấy ở 25°C qua đêm, hỗn hợp phản ứng này được axit hóa (dung dịch axit xitric 10%) và chiết (2×EtOAc) và rửa (dung dịch nước NaCl bão hòa). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), và cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (građien rửa giải 45% đến 80% MeCN/H_2O (0,1% TFA)) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bột màu trắng.

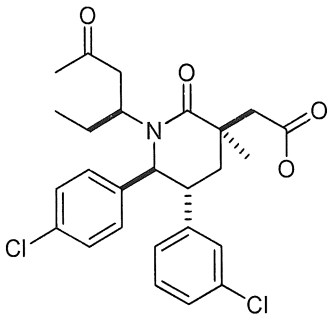
Bước D. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(metylsulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Natri periođat (55mg, 0,26mmol) và ruteni(III) clorua hyđrat (1,5mg, 6,5µmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy nhanh chứa N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)metansulfonamit (34mg, 0,064mmol; Ví dụ 91, Bước C) trong hỗn hợp gồm nước (0,55ml), axetonitril (0,37ml), và CCl_4 (0,37ml). Sau khi được khuấy kỹ trong thời gian 20 giờ, hỗn hợp phản ứng này được axit hóa (dung dịch axit xitric 10%) và pha loãng bằng EtOAc. Nguyên liệu này không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc qua đệm Celite® (do J.T. Baker, Phillipsberg, NJ cung cấp, điatomit). Dịch lọc được chiết (2×EtOAc) và rửa (dung dịch nước NaCl bão hòa). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (građien rửa giải 40% đến 70% MeCN/H_2O (0,1% TFA)) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bọt màu trắng.

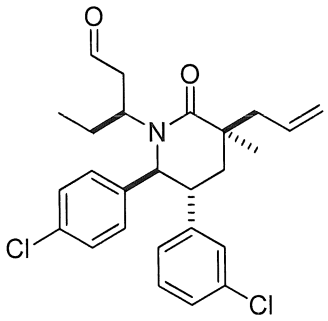
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,25 (2 H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,10 − 7,18 (2 H, m), 7,00 − 7,10 (2 H, m), 6,97 (1 H, s), 6,83 (1 H, d, *J* = 7,2 Hz), 4,99 − 5,20 (1 H, m), 4,87 − 4,97 (1 H, m), 4,74 (1 H, d, *J* = 10,4 Hz), 3,44 − 3,65 (1 H, m), 3,10 − 3,33 (2 H, m), 3,02 − 3,09 (1 H, m), 2,99 (3 H, s), 2,96 (1 H, s), 2,77 (1 H, s), 2,36 (1 H, s), 1,94 − 2,05 (1 H, m), 1,77 − 1,92 (1 H, m), 1,52 − 1,59 (1 H, m), 1,50 (3 H, s), 0,58 (3 H, t, *J* = 7,3 Hz); MS (ESI) 541,0 $[M+H]^+$, 539,0 $[M-H]^-$.

VÍ DỤ 130

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-5-oxohexan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic



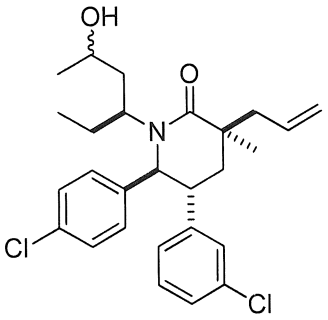
Bước A. (S)-3-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)pentanal



(Metoxymetyl)triphenylphosphoni clorua được làm khô ở 80°C trong chân không trong thời gian 3 giờ. Dung dịch KHMDS 0,5M trong toluen (10,2ml, 5,08mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (metoxymetyl)triphenylphosphoni clorua (1,96g, 5,71mmol) trong THF (10ml) đã được sấy khô ở -78°C. Màu của dung dịch này chuyển thành màu đỏ. Sau khi khuấy ở 0°C trong thời gian 30 phút, dung dịch chứa (S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanal (theo Ví dụ 91, Bước C; 564mg, 1,27mmol) trong THF (10,1ml) được bổ sung nhỏ giọt vào ở 0°C. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được tôi (dung dịch NH_4Cl bão hòa), chiết (2×EtOAc), và rửa (dung dịch nước NaCl bão hòa). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (SiO_2, 40g, 15% và 20% EtOAc/hexan) tạo ra vinyl ete (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S,E)-1-metoxypent-1-en-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on. Dung dịch axit clohyđric 3N (4,4ml, 13mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S,E)-1-metoxypent-1-en-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on điều chế được như nêu trên trong axetonitril (7,8ml) và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được chiết (2×EtOAc), và rửa (dung dịch nước NaCl bão hòa). Các lớp hữu cơ kết

hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng màng màu vàng nhạt.

Bước B. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S)-5-hyđroxyhexan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



1,4M metylmagie bromua trong toluen và THF (75:25) (2,52ml, 3,53mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-3-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)pentanal (540mg, 1,18mmol; Ví dụ 130, Bước A) trong THF (12ml) ở 0°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi (dung dịch NH_4Cl bão hòa), chiết (2×EtOAc), và rửa (dung dịch nước NaCl bão hòa). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô nêu ở đều mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang.

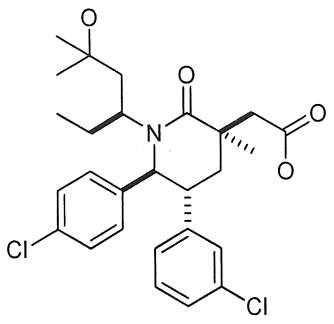
Bước C. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-5-oxohexan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục thu được từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-5-hyđroxyhexan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (90mg, 0,19mmol; Ví dụ 130 Bước B) như được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F ở dạng bọt màu trắng.

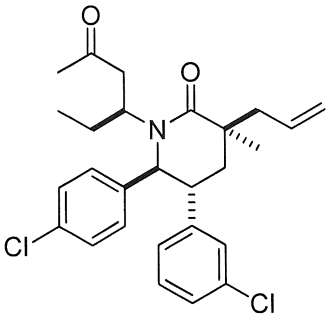
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,23 − 7,27 (2 H, m), 7,06 − 7,17 (4 H, m), 7,00 (1 H, t, *J* = 1,8 Hz), 6,81 (1 H, s), 4,92 (1 H, d, *J* = 10,8 Hz), 3,54 − 3,63 (1 H, m), 3,07 (3 H, d, *J* = 15,7 Hz), 2,67 (1 H, d, *J* = 15,8 Hz), 2,50 − 2,60 (1 H, m), 2,19 (3 H, s), 2,12 (1 H, s), 1,97 − 2,07 (1 H, m), 1,88 − 1,96 (1 H, m), 1,39 (3 H, s), 1,21 − 1,32 (1 H, m), 0,37 (3 H, t, *J* = 7,5 Hz); MS (ESI) 490,0 $[M+H]^+$, 488,0 $[M-H]^-$.

VÍ DỤ 131

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-5-hyđroxy-5-metylhexan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

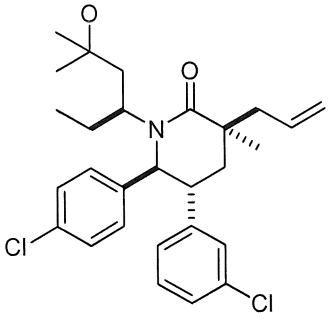


Bước A. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-5-oxohexan-3-yl)piperiđin-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-5-hyđroxyhexan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (100mg, 0,21mmol; Ví dụ 130, Bước B) theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 129, Bước C.

Bước B. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-5-hyđroxy-5-metylhexan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



Metylmagie bromua 1,4M trong toluen và THF (theo tỷ lệ 75:25) (408µl, 0,571mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-5-oxohexan-3-yl)piperiđin-2-on (90mg, 0,19mmol; Ví

dụ 131, Bước A) trong THF (1,9ml) ở 0°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi (dung dịch NH_4Cl bão hòa), chiết (2×EtOAc), và rửa (dung dịch nước NaCl bão hòa). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm và tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký trên silicagel (12g SiO_2, 30% và 35% EtOAc/Hex) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bọt không màu.

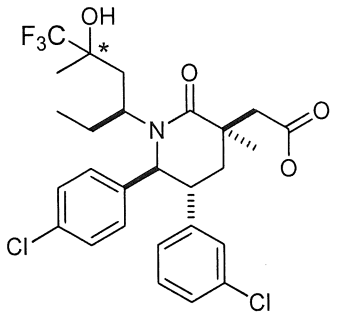
Bước C. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-5-hyđroxy-5-metylhexan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục thu được từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-5-hyđroxy-5-metylhexan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (73mg, 0,15mmol; Ví dụ 131, Bước B) theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F ở dạng bọt màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ ppm 7,25 (2 H, d, J = 7,8 Hz), 6,98 − 7,18 (4 H, m), 6,95 (1 H, t, J = 1,8 Hz), 6,70 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 4,90 − 5,38 (2 H, m), 4,67 − 4,81 (1 H, m), 3,51 (1 H, s), 2,98 − 3,13 (2 H, m), 2,70 (1 H, d, J = 15,1 Hz), 2,19 (1 H, t, J = 13,8 Hz), 1,93 (2 H, d, J = 13,3 Hz), 1,48 (4 H, s), 1,16 − 1,28 (7 H, m), 0,53 (3 H, br. s.); MS (ESI) 506,0 $[M + H]^+$, 504,0 $[M - H]^-$.

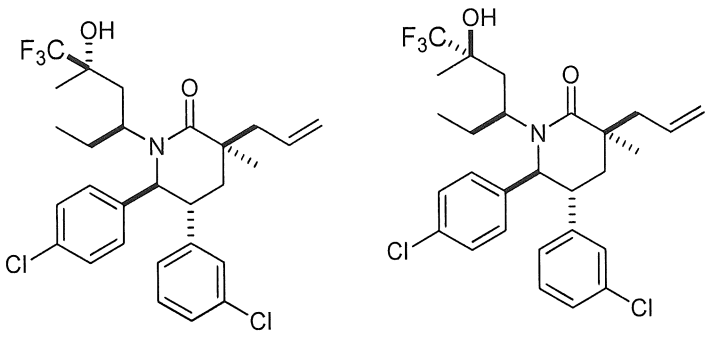
VÍ DỤ 132

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((3S)-6,6,6-triflo-5-hyđroxy-5-metylhexan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic (chất đồng phân 1)



** hóa học lập thể chưa biết*

Bước A. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((3S,5S)-6,6,6-triflo-5-hyđroxy-5-metylhexan-3-yl)piperiđin-2-on và (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((3S,5R)-6,6,6-triflo-5-hyđroxy-5-metylhexan-3-yl)piperiđin-2-on



Trimetyl(triflometyl)silan (113µl, 0,762mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-5-oxohexan-3-yl)piperiđin-2-on (120mg, 0,254mmol; Ví dụ 131, Bước A) trong THF (2,5ml) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 5 phút. Sau đó, dung dịch TBAF 1M trong THF (381µl, 0,381mmol) được bổ sung từ từ vào ở 0°C. Sau khi được khuấy ở 0°C trong 20 phút, hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút, hỗn hợp phản ứng này được tôi (dung dịch nước NH_4Cl bão hòa), chiết (2×DCM), và rửa (2×dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và 1×dung dịch nước NaCl bão hòa). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký trên silicagel (12g SiO_2, 13% và 24% EtOAc/Hex) tạo ra chất đồng phân kém phân cực hơn và chất đồng phân phân cực rõ hơn.

(3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((3S)-6,6,6-triflo-5-hyđroxy-5-metylhexan-3-yl)piperiđin-2-on (chất đồng phân kém phân cực hơn).

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ ppm 7,24 (2 H, d, J = 8,2 Hz), 7,15 – 7,20 (1 H, m), 7,07 – 7,14 (1 H, m), 6,88 – 7,06 (3 H, m), 6,69 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 5,77 – 5,92 (1 H, m), 5,09 – 5,23 (2 H, m), 4,44 – 4,59 (1 H, m), 3,13 (1 H, br. s.), 2,62 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 1,84 – 2,05 (3 H, m), 1,64 – 1,82 (2 H, m), 1,33 (3 H, s), 1,25 – 1,31 (5 H, m), 0,72 – 0,94 (3 H, m); MS (ESI) 542,0 $[M+H]^+$.

(3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((3S)-6,6,6-triflo-5-hyđroxy-5-metylhexan-3-yl)piperiđin-2-on (chất đồng phân phân cực rõ hơn).

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ ppm 7,22 – 7,27 (2 H, m), 7,14 – 7,20 (1 H, m), 7,09 – 7,14 (1 H, m), 6,90 – 7,08 (3 H, m), 6,70 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 5,86 (1 H, dd, J = 17,4, 9,6 Hz), 5,12 – 5,22 (2 H, m), 4,44 – 4,56 (1 H, m), 3,06 – 3,21 (1 H, m), 1,83 –

2,03 (2 H, m), 1,53 – 1,82 (3 H, m), 1,37 – 1,49 (1 H, m), 1,29 (3 H, s), 1,23 (3 H, d, *J* = 14,5 Hz), 0,62 – 0,94 (3 H, m); MS (ESI) 542,0 $[M+H]^+$.

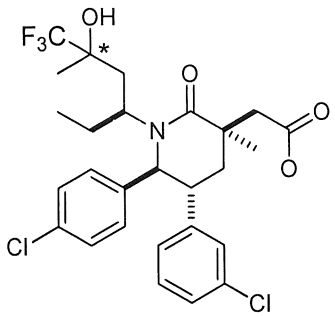
Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((3S)-6,6,6-triflo-5-hyđroxy-5-metylhexan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic (chất đồng phân 1)

Hợp chất nêu ở đề mục thu được từ chất đồng phân kém phân cực hơn (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((3S)-6,6,6-triflo-5-hyđroxy-5-metylhexan-3-yl)piperiđin-2-on điều chế được ở bước A theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F ở dạng bọt màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,24 – 7,27 (2 H, m), 7,14 – 7,19 (1 H, m), 6,96 – 7,12 (3 H, m), 6,93 (1 H, t, *J* = 1,7 Hz), 6,68 (1 H, d, *J* = 7,6 Hz), 4,58 – 4,67 (1 H, m), 2,98 – 3,14 (2 H, m), 2,71 – 2,81 (1 H, m), 2,17 (1 H, s), 2,02 (2 H, s), 1,52 – 1,70 (1 H, m), 1,48 (3 H, s), 1,34 (5 H, s), 0,19 – 0,93 (3 H, m); MS (ESI) 558,0 $[M+H]^+$, 560,0 $[M-H]^-$.

VÍ DỤ 133

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((3S)-6,6,6-triflo-5-hyđroxy-5-metylhexan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic (chất đồng phân 2)



* *hóa học lập thể chưa biết*

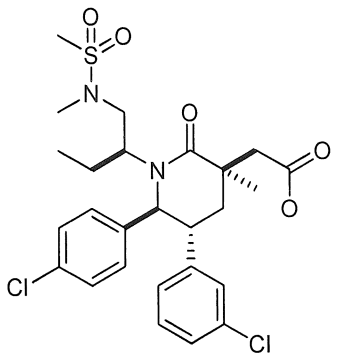
Hợp chất nêu ở đề mục thu được từ chất đồng phân phân cực rõ hơn là (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((3S)-6,6,6-triflo-5-hyđroxy-5-metylhexan-3-yl)piperiđin-2-on (48mg, 0,088mmol; Ví dụ 132, Bước A) theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F ở dạng bọt màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ ppm 7,25 (2 H, br. s.), 6,96 – 7,19 (4 H, m), 6,93 (1 H, t, *J* = 1,8 Hz), 6,69 (1 H, d, *J* = 7,6 Hz), 4,60 – 4,70 (1 H, m), 3,01 (2 H, s), 2,75

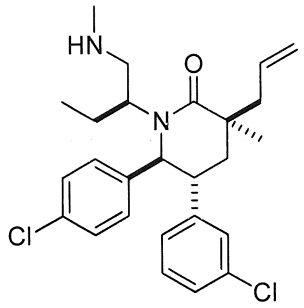
(1 H, d, J = 15,1 Hz), 2,11 – 2,21 (1 H, m), 2,02 (2 H, s), 1,77 – 1,93 (1 H, m), 1,48 (6 H, s), 1,35 (3 H, br. s.), 0,39 – 0,71 (3 H, m); MS (ESI) 560,0 $[M+H]^+$, 558,0 $[M-H]^-$.

VÍ DỤ 134

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylmetyl-sulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

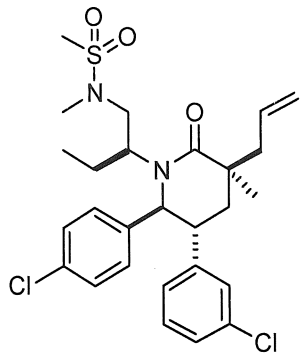


Bước A. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(metylamino)butan-2-yl)piperiđin-2-on



Dung dịch metylamin 2M trong THF (788µl, 1,58mmol) và natri triaxetoxybohyđrua (100mg, 0,47mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanal (70mg, 0,16mmol; Ví dụ 91, Bước C) và axit axetic (271µl, 4,73mmol) trong $ClCH_2CH_2Cl$ (2,6ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi (dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa), chiết (2×EtOAc), và rửa (dung dịch nước NaCl bão hòa). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô nêu ở đều mục này ở dạng màng màu vàng nhạt. Sản phẩm được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Bước B. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)-N-metylmetansulfonamit



Metansulfonyl clorua (61µl, 0,79mmol) và pyriđin (76µl, 0,95mmol) được lần lượt bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(metylamino)butan-2-yl)piperiđin-2-on (72mg, 0,16mmol; Ví dụ 134 Bước A) trong DMF (0,40ml) ở 0°C. Sau khi được khuấy ở 25°C qua đêm, hỗn hợp phản ứng này được axit hóa (dung dịch axit xitric 10%) và chiết (2×EtOAc). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa (dung dịch nước NaCl bão hòa), làm khô (Na_2SO_4), và cô dưới áp suất giảm. Bước tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (građien rửa giải 50% đến 85% MeCN/H_2O (0,1% TFA)) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng màng màu vàng nhạt.

Bước C. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylmetylsulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

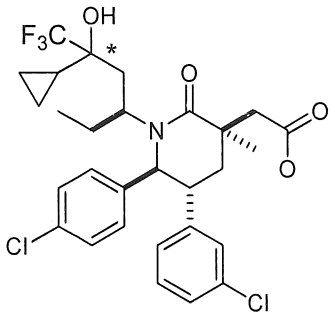
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)-N-metylmetansulfonamit (theo Ví dụ 134, Bước B) được bộc lộ trong Ví dụ AB, Bước G.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ ppm 7,21 − 7,27 (2 H, m), 7,10 − 7,17 (2 H, m), 6,92 − 7,07 (3 H, m), 6,87 (1 H, dd, *J* = 6,5, 1,8 Hz), 4,78 (1 H, d, *J* = 10,6 Hz), 4,12 − 4,27 (1 H, m), 2,97 − 3,15 (2 H, m), 2,84 − 2,90 (1 H, m), 2,85 (3 H, s), 2,84 (3 H, s), 2,63 − 2,77 (2 H, m), 2,43 (1 H, t, *J* = 13,9 Hz), 1,88 − 1,97 (2 H, m), 1,55 − 1,68 (1 H, m), 1,51 (3 H, s), 0,50 (3 H, t, *J* = 7,5 Hz); MS (ESI) 555,1 $[M+H]^+$, 553,0 $[M-H]^-$

.

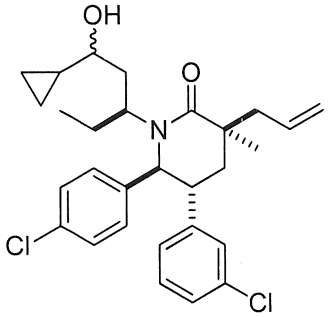
VÍ DỤ 135

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S)-5-xyclopropyl-6,6,6-triflo-5-hyđroxyhexan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



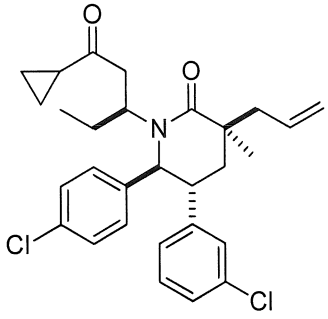
** hóa học lập thể chưa biết*

Bước A. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S)-1-xyclopropyl-1-hyđroxypentan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



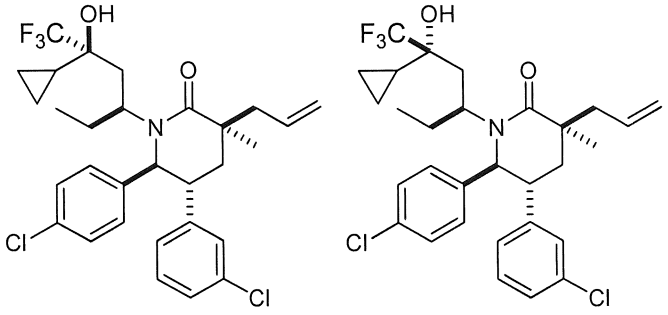
Dung dịch xyclopropylmagie bromua 0,5M trong THF (2,09ml, 1,05mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-3-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)pentanal (160mg, 0,349mmol; Ví dụ 130, Bước A) trong THF (3,5ml) ở 0°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi (dung dịch NH_4Cl bão hòa), chiết (2×EtOAc), và rửa (dung dịch nước NaCl bão hòa). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm hai chất đồng phân không đối quang. Sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Bước B. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-1-oxopentan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



Dess-Martin periođinan (222mg, 0,524mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-1-hyđroxypentan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on điều chế được như nêu trên ở bước A (175mg, 0,350mmol) và nước (9,5 µl, 0,52mmol) trong DCM (3,9ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút, hỗn hợp phản ứng được tôi (dung dịch nước $Na_2S_2O_3$ 1M), chiết (2×DCM), và rửa (2×dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và 1×dung dịch nước NaCl bão hòa). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký trên silicagel (12g SiO_2, 15% và 25% EtOAc/Hex) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng màng không màu.

Bước C. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S,5S)-5-xyclopropyl-6,6,6-triflo-5-hyđroxyhexan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on và (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S,5R)-5-xyclopropyl-6,6,6-triflo-5-hyđroxyhexan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



Trimetyl(triflometyl)silan (117µl, 0,794mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-1-oxopentan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on điều chế được như nêu trên ở bước B (132mg, 0,265mmol) trong THF (2,6ml) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 5 phút. Tiếp đó, dung dịch tetrabutylamoni florua 1M trong THF (397µl, 0,397mmol) được bổ sung vào từ từ ở 0°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi được khuấy trong 3 giờ, thêm trimetyl(triflometyl)silan (234µl, 1,59mmol) và dung dịch tetrabutylamoni florua 1M trong THF (794µl, 0,794mmol) được bổ sung ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi (dung dịch nước NaCl bão hòa), chiết (2×EtOAc), và rửa (dung dịch nước NaCl bão hòa). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất

giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký trên silicagel (12g SiO_2, 6% và 13% EtOAc/Hex) lần lượt tạo ra một trong số các hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất đồng phân kém phân cực hơn và hợp chất còn lại nêu ở đề mục này ở dạng chất đồng phân phân cực rõ hơn.

(3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S)-5-xyclopropyl-6,6,6-triflo-5-hyđroxyhexan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (chất đồng phân kém phân cực hơn)

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ ppm 7,24 (2 H, d, J = 8,2 Hz), 7,15 − 7,20 (1 H, m), 7,07 − 7,14 (1 H, m), 6,88 − 7,06 (3 H, m), 6,69 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 5,77 − 5,92 (1 H, m), 5,09 − 5,23 (2 H, m), 4,44 − 4,59 (1 H, m), 3,13 (1 H, br. s.), 2,62 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 1,84 − 2,05 (3 H, m), 1,64 − 1,82 (2 H, m), 1,33 (3 H, s), 1,25 − 1,31 (5 H, m), 0,72 − 0,94 (3 H, m); MS (ESI) 568,2 $[M+H]^+$.

(3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S)-5-xyclopropyl-6,6,6-triflo-5-hyđroxyhexan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (chất đồng phân phân cực rõ hơn)

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ ppm 7,22 − 7,27 (2 H, m), 7,14 − 7,20 (1 H, m), 7,09 − 7,14 (1 H, m), 6,90 − 7,08 (3 H, m), 6,70 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 5,86 (1 H, dd, J = 17,4, 9,6 Hz), 5,12 − 5,22 (2 H, m), 4,44 − 4,56 (1 H, m), 3,06 − 3,21 (1 H, m), 1,83 − 2,03 (2 H, m), 1,53 − 1,82 (3 H, m), 1,37 − 1,49 (1 H, m), 1,29 (3 H, s), 1,23 (3 H, d, J = 14,5 Hz), 0,62 − 0,94 (3 H, m); MS (ESI) 568,2 $[M+H]^+$.

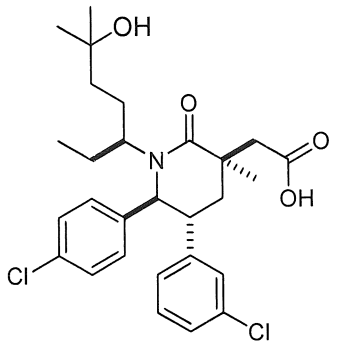
Bước D. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S)-5-xyclopropyl-6,6,6-triflo-5-hyđroxyhexan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S)-5-xyclopropyl-6,6,6-triflo-5-hyđroxyhexan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 135, Bước C, sản phẩm phân cực rõ hơn) theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F.

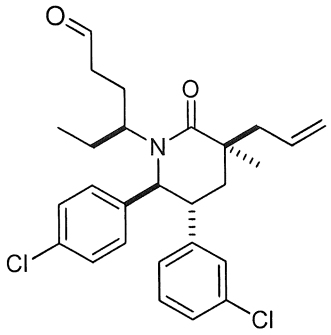
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ ppm 7,00 − 7,04 (2 H, m), 6,91 − 6,96 (1 H, m), 6,84 − 6,90 (1 H, m), 6,67 − 6,84 (3 H, m), 6,46 (1 H, d, J=7,6 Hz), 4,29 − 4,45 (1 H, m), 2,76 − 2,91 (2 H, m), 2,51 (1 H, d, J=15,1 Hz), 1,84 − 1,96 (1 H, m), 1,69 − 1,79 (1 H, m), 1,48 − 1,67 (1 H, m), 1,12 − 1,35 (6 H, m), 0,62 − 0,81 (1 H, m), 0,01 − 0,51 (8 H, m); MS (ESI) 586,2 $[M+H]^+$, 584,0 $[M-H]^-$.

VÍ DỤ 136

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-6-hyđroxy-6-metylheptan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

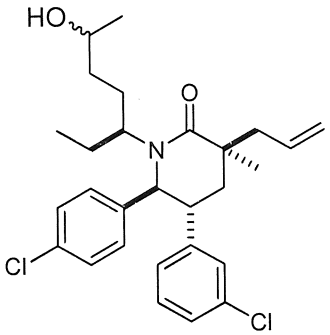


Bước A. (S)-4-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)hexanal



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (S)-3-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)pentanal (106mg, 0,231mmol; Ví dụ 130, Bước A) theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 130, Bước A.

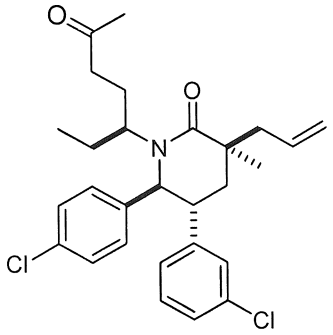
Bước B. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S)-6-hyđroxyheptan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (S)-4-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)hexanal (84mg, 0,18mmol; Ví dụ 136, Bước A) theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ

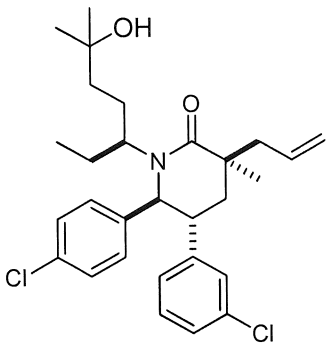
130, Bước B ở dạng màng không màu. Sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm

Bước C. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-6-oxoheptan-3-yl)piperiđin-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hỗn hợp gồm (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-6-hyđroxyheptan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on điều chế được như nêu trên ở bước B theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 129, Bước C.

Bước D. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-6-hyđroxy-6-metylheptan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



Dung dịch metylmagie bromua 1,4M trong toluen và THF (75:25) (344µl, 0,481mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-6-oxoheptan-3-yl)piperiđin-2-on điều chế được như nêu trên ở bước C (78mg, 0,16mmol) trong THF (1,6ml) ở 0°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi (dung dịch NH_4Cl bão hòa), chiết (2 × EtOAc), và rửa (dung dịch nước NaCl bão hòa). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký trên silicagel (12g SiO_2, 33% và 43% EtOAc/Hex) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bọt không màu.

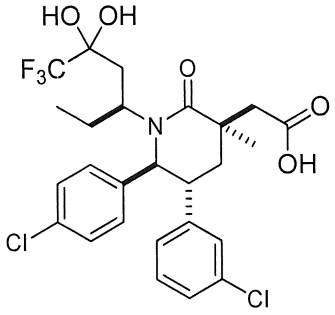
Bước E. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-6-hyđroxy-6-metylheptan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-6-hyđroxy-6-metylheptan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 136, Bước D) theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F.

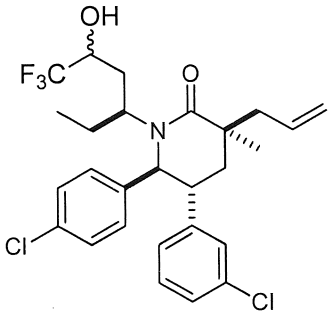
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,25 (2 H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,16 (1 H, dd, *J* = 1,9, 1,1 Hz), 7,11 (1 H, d, *J* = 7,6 Hz), 6,94 (3 H, t, *J* = 1,8 Hz), 6,70 (1 H, d, *J* = 7,6 Hz), 5,01 − 5,25 (2 H, m), 4,37 (1 H, d, *J* = 10,4 Hz), 3,06 (2 H, d, *J* = 15,3 Hz), 2,93 − 3,03 (1 H, m), 2,71 (1 H, d, *J* = 15,3 Hz), 2,20 (1 H, s), 2,02 (1 H, s), 1,78 − 1,97 (2 H, m), 1,37 − 1,56 (7 H, m), 1,22 (6 H, d, *J* = 5,5 Hz), 0,55 (3 H, t, *J* = 7,5 Hz); MS (ESI) 520,2 $[M+H]^+$, 518,0 $[M-H]^-$.

VÍ DỤ 137

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-6,6,6-triflo-5,5-đihyđroxyhexan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic



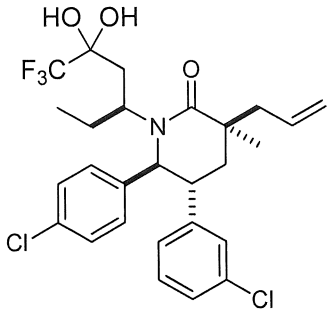
Bước A. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((3S)-6,6,6-triflo-5-hyđroxyhexan-3-yl)piperiđin-2-on



Trimetyl(triflometyl)silan (97µl, 0,66mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-3-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-

yl)pentanal (100mg, 0,218mmol; Ví dụ 130, Bước A) trong THF (2,2ml) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 5 phút. Sau đó, dung dịch TBAF 1M trong THF (327µl, 0,327mmol) được bổ sung vào từ từ ở 0°C. Sau khi được khuấy ở 0°C trong 40 phút, hỗn hợp phản ứng được tôi (dung dịch nước NaCl bão hòa), chiết (2×EtOAc), và rửa (dung dịch nước NaCl bão hòa). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký trên silicagel (12g SiO_2, 13% và 23% EtOAc/Hex) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm hai chất đồng phân không đối quang.

Bước B. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-6,6,6-triflo-5,5-đihyđroxyhexan-3-yl)piperiđin-2-on



Nước (17µl, 0,95mmol) và Dess-Martin periođinan (161mg, 0,378mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-6,6,6-triflo-5-hyđroxyhexan-3-yl)piperiđin-2-on điều chế được như nêu trên ở bước A (100mg, 0,189mmol) trong DCM (2,1ml) ở nhiệt độ trong phòng và dung dịch thu được được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tôi (dung dịch nước $Na_2S_2O_3$ 1M), chiết (2×DCM), và rửa (2×dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và 1×dung dịch nước NaCl bão hòa). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng màng không màu. Sản phẩm được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

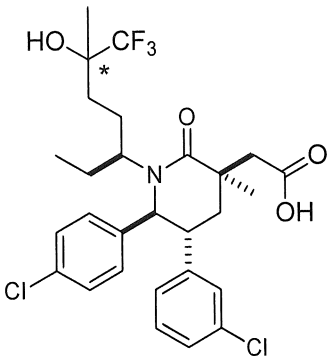
Bước C. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-6,6,6-triflo-5,5-đihyđroxyhexan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-6,6,6-triflo-5,5-đihyđroxyhexan-3-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 137, Bước B) theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,29 (2 H, br. s.), 7,06 − 7,20 (4 H, m), 6,97 (1 H, s), 6,76 − 6,82 (1 H, m), 4,74 (1 H, d, *J* = 10,6 Hz), 3,88 − 3,98 (1 H, m), 3,09 − 3,19 (2 H, m), 2,96 (1 H, s), 2,78 (2 H, s), 2,08 (3 H, s), 1,38 (4 H, s), 0,42 (3 H, t, *J* = 7,5 Hz); MS (ESI) 562,1 $[M + H]^+$, 560,0 $[M - H]^-$.

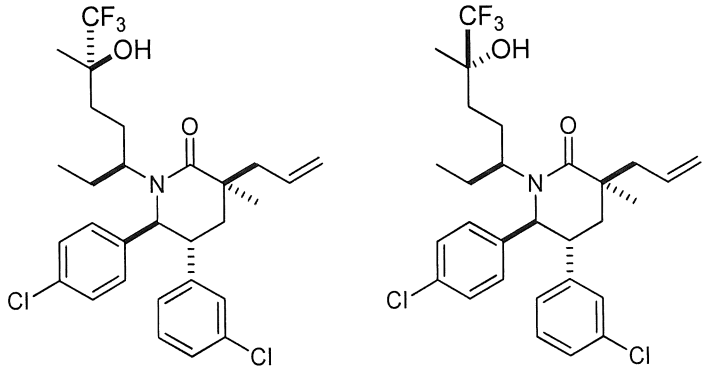
VÍ DỤ 138

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((3S)-7,7,7-triflo-6-hyđroxy-6-metylheptan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic (chất đồng phân 1)



** hóa học lập thể chưa biết*

Bước A. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((3S,6R)-7,7,7-triflo-6-hyđroxy-6-metylheptan-3-yl)piperiđin-2-on và (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((3S,6S)-7,7,7-triflo-6-hyđroxy-6-metylheptan-3-yl)piperiđin-2-on



Trimetyl(triflometyl)silan (154µl, 1,04mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-6-oxoheptan-3-yl)piperiđin-2-on (169mg, 0,347mmol; Ví dụ 136, Bước C) trong THF (3,5ml) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 5 phút. Sau đó, dung dịch TBAF 1M trong THF (521µl, 0,521mmol) được bổ sung vào từ từ ở 0°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng

trong 1,5 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi (nước), chiết (2×EtOAc), và rửa (nước và dung dịch nước NaCl bão hòa). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký trên silicagel (40g SiO_2, 13%, 23% và 33% EtOAc/Hex) lần lượt tạo ra một trong số các hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất đồng phân kém phân cực hơn và hợp chất còn lại nêu ở đề mục này ở dạng chất đồng phân phân cực rõ hơn.

(3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((3S)-7,7,7-triflo-6-hyđroxy-6-metylheptan-3-yl)piperiđin-2-on (chất đồng phân kém phân cực hơn)

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,22 (2 H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,07 − 7,20 (2 H, m), 6,91 (3 H, t, *J* = 1,8 Hz), 6,65 − 6,74 (1 H, m), 5,82 − 5,97 (1 H, m), 5,13 − 5,24 (2 H, m), 4,33 (1 H, d, *J* = 10,6 Hz), 3,78 − 3,99 (1 H, m), 3,10 − 3,26 (1 H, m), 2,64 (2 H, dd, *J* = 7,4, 4,5 Hz), 1,91 − 2,04 (2 H, m), 1,68 − 1,78 (1 H, m), 1,62 (3 H, t, *J* = 7,3 Hz), 1,33 − 1,46 (1 H, m), 1,29 (4 H, s), 1,25 (3 H, s), 0,94 − 1,13 (1 H, m), 0,84 (3 H, t, *J* = 7,3 Hz); MS (ESI) 556,2 $[M+H]^+$.

(3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((3S)-7,7,7-triflo-6-hyđroxy-6-metylheptan-3-yl)piperiđin-2-on (chất đồng phân phân cực rõ hơn)

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,23 (2 H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,08 − 7,20 (2 H, m), 6,89 − 7,01 (3 H, m), 6,68 − 6,75 (1 H, m), 5,84 (1 H, s), 5,13 − 5,23 (2 H, m), 4,28 (1 H, d, *J*=10,4 Hz), 3,09 − 3,22 (2 H, m), 2,62 (2 H, d, *J* = 7,2 Hz), 1,90 − 2,05 (2 H, m), 1,73 − 1,84 (2 H, m), 1,53 − 1,66 (3 H, m), 1,35 − 1,48 (1 H, m), 1,31 (3 H, s), 1,24 − 1,29 (4 H, m), 0,66 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz); MS (ESI) 556,2 $[M+H]^+$.

Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((3S)-7,7,7-triflo-6-hyđroxy-6-metylheptan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic (chất đồng phân 1)

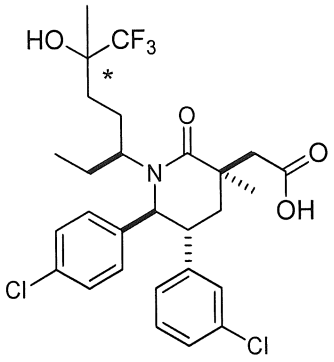
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((3S)-7,7,7-triflo-6-hyđroxy-6-metylheptan-3-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 138, Bước A, sản phẩm kém phân cực hơn) theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,23 (2 H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,14 − 7,19 (1 H, m), 7,07 − 7,13 (1 H, m), 7,01 (2 H, br. s.), 6,92 (1 H, t, *J* = 1,7 Hz), 6,69 (1 H, d, *J* = 7,6 Hz), 5,57 − 5,68 (1 H, m), 4,38 (1 H, d, *J* = 10,4 Hz), 3,52 (1 H, s), 3,17 (1 H, br.

s.), 2,77 – 3,02 (2 H, m), 2,05 – 2,24 (2 H, m), 1,75 (2 H, dd, *J* = 11,8, 6,6 Hz), 1,53 – 1,65 (1 H, m), 1,48 (3 H, s), 1,34 – 1,45 (3 H, m), 1,29 (3 H, s), 0,71 (3 H, t, *J* = 7,3 Hz); MS (ESI) 574,2 $[M+H]^+$, 572,0 $[M-H]^-$.

VÍ DỤ 139

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((3S)-7,7,7-triflo-6-hyđroxy-6-metylheptan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic (chất đồng phân 2)



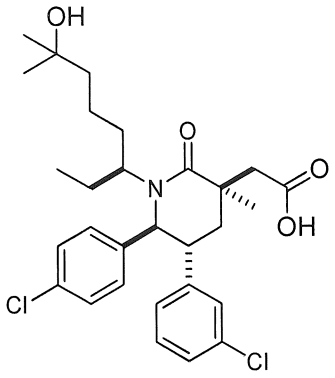
**hóa học lập thể chưa biết*

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((3S)-7,7,7-triflo-6-hyđroxy-6-metylheptan-3-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 138, Bước A, sản phẩm phân cực rõ hơn) theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F.

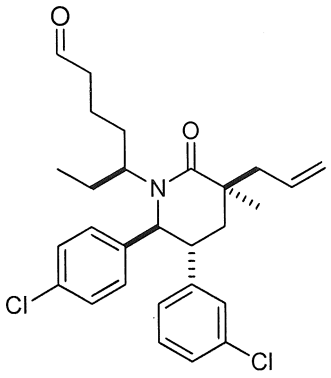
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,25 (2 H, s), 7,16 – 7,21 (1 H, m), 7,09 – 7,15 (1 H, m), 7,01 (2 H, d, *J* = 4,1 Hz), 6,93 (1 H, t, *J* = 1,7 Hz), 6,72 (1 H, d, *J* = 7,6 Hz), 5,66 – 5,74 (1 H, m), 4,34 (1 H, d, *J* = 10,2 Hz), 3,09 – 3,27 (2 H, m), 2,98 (1 H, d, *J* = 14,5 Hz), 2,74 (1 H, d, *J* = 14,5 Hz), 2,14 – 2,24 (1 H, m), 2,02 – 2,08 (1 H, m), 1,81 (2 H, dd, *J* = 14,3, 7,2 Hz), 1,52 – 1,70 (3 H, m), 1,50 (3 H, s), 1,29 – 1,38 (1 H, m), 1,27 (3 H, s), 0,64 (3 H, t, *J* = 7,3 Hz); MS (ESI) 574,2 $[M+H]^+$, 572,0 $[M-H]^-$.

VÍ DỤ 140

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-7-hyđroxy-7-metyloctan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

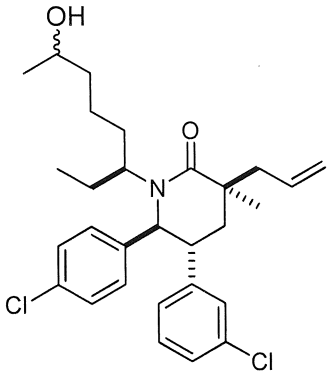


Bước A. (S)-5-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)heptanal



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (S)-4-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)hexanal (147mg, 0,311mmol; Ví dụ 136, Bước A) theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 130, Bước A.

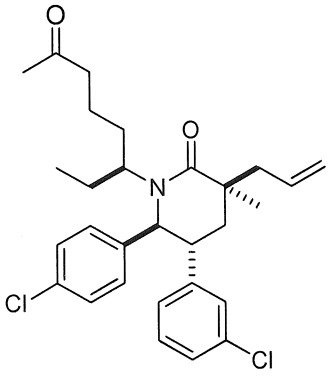
Bước B. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S)-7-hyđroxyoctan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



Dung dịch metylmagie bromua 1,4M trong toluen và THF (75:25) (608µl, 0,851mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-5-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)heptanal điều chế được như

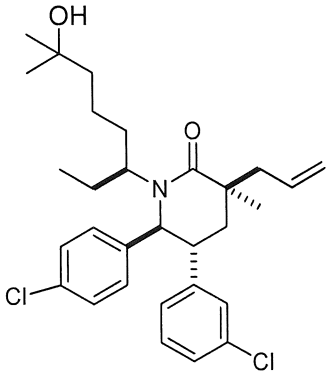
nêu trên ở bước A (138mg, 0,284mmol) trong THF (2,8ml) ở 0°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi (dung dịch NH_4Cl bão hòa), chiết (2×EtOAc), và rửa (dung dịch nước NaCl bão hòa). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng màng không màu.

Bước C. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-7-oxooctan-3-yl)piperiđin-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-7-hyđroxyoctan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on điều chế được như nêu trên ở bước B (143mg, 0,285mmol) theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 131, Bước A ở dạng rắn màu trắng.

Bước D. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-7-hyđroxy-7-metyloctan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



Dung dịch metylmagie bromua 1,4M trong toluen và THF (75:25) (522µl, 0,731mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-7-oxooctan-3-yl)piperiđin-2-on điều chế được như nêu trên ở bước C (122mg, 0,244mmol) trong THF (2,4ml) ở 0°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản

ứng này được tôi (dung dịch NH_4Cl bão hòa), chiết (2×EtOAc), và rửa (dung dịch nước NaCl bão hòa). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm và tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký trên silicagel (12g SiO_2, 30% và 40% EtOAc/Hex) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bọt không màu.

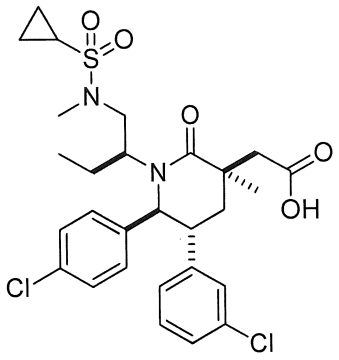
Bước E. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-7-hyđroxy-7-metyloctan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-7-hyđroxy-7-metyloctan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 140, Bước D) theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,23 (2 H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,05 – 7,18 (2 H, m), 6,92 – 7,05 (3 H, m), 6,70 (1 H, d, *J* = 7,6 Hz), 4,42 (1 H, d, *J* = 10,4 Hz), 3,05 – 3,18 (2 H, m), 3,00 (1 H, d, *J* = 15,1 Hz), 2,72 (1 H, d, *J* = 15,1 Hz), 2,11 – 2,26 (1 H, m), 1,97 – 2,08 (1 H, m), 1,79 – 1,92 (1 H, m), 1,64 – 1,79 (1 H, m), 1,50 – 1,59 (2 H, m), 1,48 (3 H, s), 1,34 – 1,45 (3 H, m), 1,28 – 1,33 (1 H, m), 1,27 (3 H, s), 1,25 (3 H, s), 0,56 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz); MS (ESI) 534,1 $[M+H]^+$, 532,2 $[M-H]^-$.

VÍ DỤ 141

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

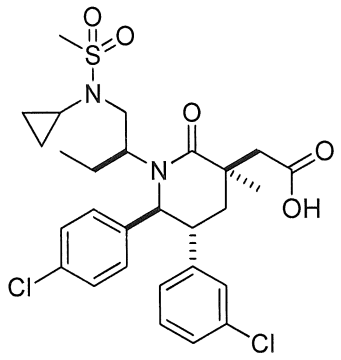


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(metylamino)butan-2-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 134, Bước A) theo các quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 134, Các bước B và C, thay thế metansuflonylclorua ở bước B cho một lượng thích hợp của xyclopropylsulfonyl clorua.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,24 (2 H, br. s.), 7,10 – 7,17 (2 H, m), 6,80 – 7,09 (4 H, m), 4,79 (1 H, d, *J* = 10,8 Hz), 4,13 – 4,30 (1 H, m), 2,99 – 3,12 (2 H, m), 2,89 (4 H, s), 2,64 – 2,81 (2 H, m), 2,45 (1 H, t, *J* = 13,8 Hz), 2,33 (1 H, s), 1,88 (2 H, dd, *J*=13,9, 2,7 Hz), 1,54 – 1,66 (1 H, m), 1,50 – 1,54 (3 H, m), 1,22 (2 H, d, *J* = 4,5 Hz), 1,02 (2 H, dd, *J* = 8,0, 3,9 Hz), 0,51 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz); MS (ESI) 581,0 $[M+H]^+$, 579,0 $[M-H]^-$.

VÍ DỤ 142

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(N-xyclopropylmetylsulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

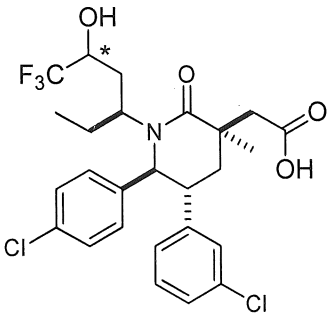


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanal (theo Ví dụ 91, Bước C) theo các quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 134, Bước A - C, thay thế metylamin ở bước A bằng lượng xyclopropylamin thích hợp.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,22 – 7,27 (2 H, m), 7,11 – 7,18 (2 H, m), 6,81 – 7,06 (4 H, m), 4,81 (1 H, d, *J* = 10,6 Hz), 4,25 – 4,41 (1 H, m), 3,08 (2 H, d, *J* = 15,5 Hz), 2,95 (3 H, s), 2,81 – 2,90 (1 H, m), 2,73 – 2,80 (1 H, m), 2,67 (1 H, d, *J* = 15,5 Hz), 2,52 (2 H, s), 1,95 – 2,14 (1 H, m), 1,77 – 1,88 (1 H, m), 1,53 (4 H, s), 0,70 – 0,92 (3 H, m), 0,59 – 0,69 (1 H, m), 0,50 (3 H, t, *J* = 7,5 Hz); MS (ESI) 581,0 $[M+H]^+$, 579,0 $[M-H]^-$.

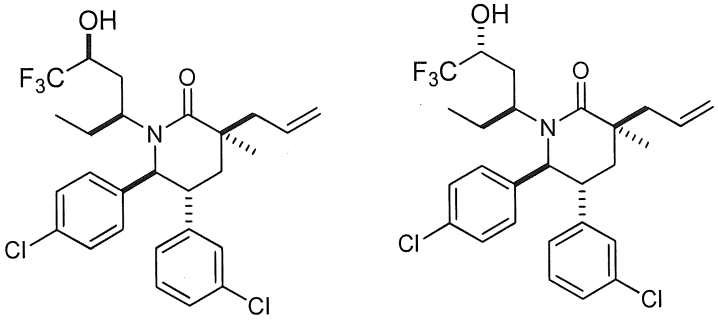
VÍ DỤ 143

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((3S)-6,6,6-triflo-5-hyđroxyhexan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic (chất đồng phân 1)



** hóa học lập thể chưa biết*

Bước A. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((3S,5S)-6,6,6-triflo-5-hyđroxyhexan-3-yl)piperiđin-2-on và (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((3S,5R)-6,6,6-triflo-5-hyđroxyhexan-3-yl)piperiđin-2-on



Trimetyl(triflometyl)silan (134µl, 0,910mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-3-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)pentanal (139mg, 0,303mmol; Ví dụ 130, Bước A) trong THF (3,0ml) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 5 phút. Sau đó, dung dịch TBAF 1M trong THF (455µl, 0,455mmol) được bổ sung vào từ từ ở 0°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi (dung dịch nước NaCl bão hòa), chiết (2×EtOAc), và rửa (dung dịch nước NaCl bão hòa). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký trên silicagel (24g SiO_2, 6% và 16% EtOAc/Hex) lần lượt tạo ra một trong số các hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất đồng phân kém phân cực hơn và hợp chất còn lại nêu ở đề mục này ở dạng chất đồng phân phân cực rõ hơn.

(3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((3S)-6,6,6-triflo-5-hyđroxyhexan-3-yl)piperiđin-2-on (chất đồng phân kém phân cực hơn)

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,15 – 7,26 (3 H, m), 7,11 (1 H, t, *J* = 7,7 Hz), 6,93 (3 H, t, *J* = 1,9 Hz), 6,68 (1 H, dt, *J* = 7,6, 1,5 Hz), 5,83 – 5,95 (1 H, m), 5,17 – 5,26 (2 H, m), 4,38 (1 H, d, *J* = 10,4 Hz), 3,69 – 3,81 (1 H, m), 3,11 – 3,22 (1 H, m), 2,66 (2 H, d, *J* = 7,6 Hz), 1,92 – 2,12 (3 H, m), 1,72 – 1,89 (1 H, m), 1,49 – 1,60 (1 H, m), 1,25 – 1,37 (5 H, m), 1,00 (1 H, không vạch), 0,92 – 1,07 (3 H, m); MS (ESI) 528,1 $[M+H]^+$.

(3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((3S)-6,6,6-triflo-5-hyđroxyhexan-3-yl)piperiđin-2-on (chất đồng phân phân cực rõ hơn)

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,24 (2 H, dd, *J* = 7,4, 1,4 Hz), 7,15 – 7,20 (1 H, m), 7,11 (1 H, t, *J* = 7,8 Hz), 6,90 – 7,05 (3 H, m), 6,70 (1 H, dt, *J* = 7,5, 1,5 Hz), 5,79 – 5,92 (1 H, m), 5,13 – 5,22 (2 H, m), 4,43 (1 H, d, *J* = 10,4 Hz), 3,90 (1 H, ddd, *J* = 11,1, 6,6, 2,2 Hz), 3,09 – 3,22 (1 H, m), 2,53 – 2,71 (2 H, m), 1,90 – 2,05 (2 H, m), 1,56 – 1,86 (4 H, m), 1,22 – 1,32 (4 H, m), 0,79 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz); MS (ESI) 528,1 $[M+H]^+$.

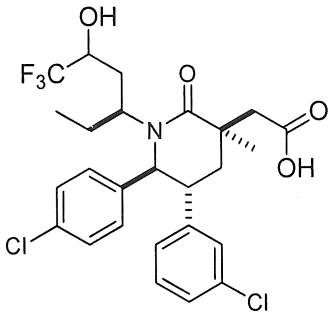
Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((3S,5S)-6,6,6-triflo-5-hyđroxyhexan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic (chất đồng phân 1)

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((3S)-6,6,6-triflo-5-hyđroxyhexan-3-yl)piperiđin-2-on (Bước A, sản phẩm kém phân cực hơn) theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,06 – 7,27 (6 H, m), 6,94 (1 H, t, *J* = 1,7 Hz), 6,68 (1 H, d, *J* = 7,6 Hz), 4,58 – 5,15 (3 H, m), 4,42 (2 H, d, *J* = 10,4 Hz), 3,88 – 4,01 (1 H, m), 3,19 – 3,28 (1 H, m), 2,86 (2 H, d, *J* = 12,7 Hz), 2,03 – 2,24 (2 H, m), 1,71 – 1,89 (1 H, m), 1,54 – 1,66 (1 H, m), 1,50 (3 H, s), 1,26 – 1,40 (1 H, m), 0,97 (3 H, br. s.); MS (ESI) 546,0 $[M+H]^+$, 544,0 $[M-H]^-$.

VÍ DỤ 144

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((3S)-6,6,6-triflo-5-hyđroxyhexan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic (chất đồng phân 2)

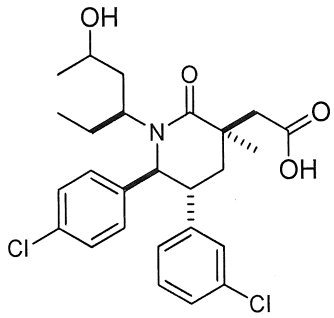


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((3S)-6,6,6-triflo-5-hyđroxyhexan-3-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 143, Bước A; sản phẩm phân cực rõ hơn) theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,23 − 7,27 (2 H, m), 7,08 − 7,20 (2 H, m), 6,93 − 7,08 (3 H, m), 6,70 (1 H, dt, *J* = 7,7, 1,4 Hz), 4,49 (1 H, d, *J* = 10,4 Hz), 3,88 − 4,01 (1 H, m), 3,51 (1 H, s), 3,10 − 3,22 (1 H, m), 2,95 (1 H, d, *J* = 14,5 Hz), 2,75 (1 H, d, *J* = 14,5 Hz), 2,20 (1 H, t, *J* = 13,8 Hz), 1,99 − 2,08 (1 H, m), 1,95 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz), 1,77 (1 H, dd, *J* = 14,3, 7,2 Hz), 1,52 − 1,70 (2 H, m), 1,48 (3 H, s), 0,72 (3 H, t, *J* = 7,5 Hz); MS (ESI) 546,0 $[M+H]^+$, 544,0 $[M-H]^-$.

VÍ DỤ 145

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S)-5-hyđroxyhexan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (chất đồng phân 1)



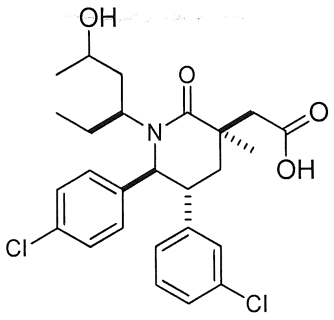
Natri bohyđrua (9,26mg, 0,245mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-5-oxohexan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic (24mg, 0,049mmol; Ví dụ 130) trong ete (0,40ml) và MeOH (0,10ml) ở 0°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi (dung dịch axit xitric 10%) và chiết (2×EtOAc). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa (dung

dịch nước NaCl bão hòa), làm khô (Na_2SO_4), và cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (građien rửa giải 30% đến 70% MeCN/H_2O (0,1% TFA)) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất đồng phân phân cực rõ hơn.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,22 − 7,27 (2 H, m), 7,07 − 7,19 (2 H, m), 6,95 − 7,06 (3 H, m), 6,71 (1 H, dt, *J* = 7,6, 1,6 Hz), 4,57 (1 H, d, *J* = 10,2 Hz), 3,77 − 3,89 (1 H, m), 2,99 − 3,15 (2 H, m), 2,69 (1 H, d, *J* = 14,9 Hz), 2,23 (1 H, t, *J* = 13,6 Hz), 1,81 − 1,99 (2 H, m), 1,52 − 1,64 (1 H, m), 1,47 (3 H, s), 1,39 (1 H, d, *J* = 2,0 Hz), 1,19 (3 H, d, *J* = 6,3 Hz), 0,60 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz); MS (ESI) 492,1 $[M+H]^+$, 490,0 $[M-H]^-$.

VÍ DỤ 146

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S)-5-hyđroxyhexan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (chất đồng phân 2)

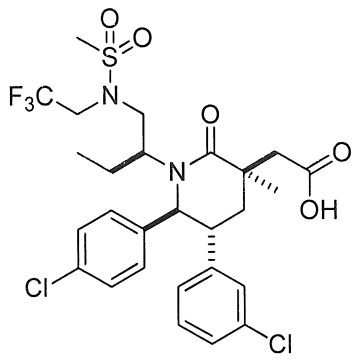


Bước rửa giải tiếp hợp chất điều chế được theo Ví dụ 145 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất đồng phân kém phân cực hơn.

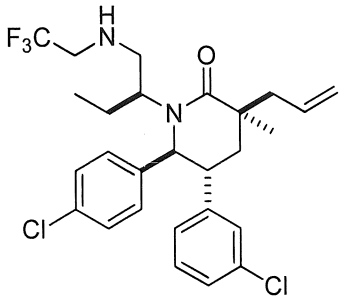
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,04 − 7,27 (5 H, m), 6,91 − 7,04 (2 H, m), 6,70 (1 H, dt, *J* = 7,7, 1,5 Hz), 4,47 (1 H, d, *J* = 10,4 Hz), 3,75 (1 H, ddd, *J* = 12,4, 6,1, 0,7 Hz), 3,15 − 3,27 (1 H, m), 2,96 (1 H, d, *J* = 14,5 Hz), 2,76 (1 H, d, *J* = 14,7 Hz), 2,18 (1 H, t, *J* = 13,8 Hz), 2,02 − 2,09 (1 H, m), 1,59 − 1,71 (2 H, m), 1,50 (3 H, s), 1,26 (1 H, dd, *J* = 16,8, 6,8 Hz), 1,08 − 1,21 (2 H, m), 0,99 − 1,07 (3 H, m), 0,89 (3 H, br. s.); MS (ESI) 492,1 $[M+H]^+$, 490,0 $[M-H]^-$.

VÍ DỤ 147

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(N-(2,2,2-trifloetyl)metylsulfonamiđo)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic

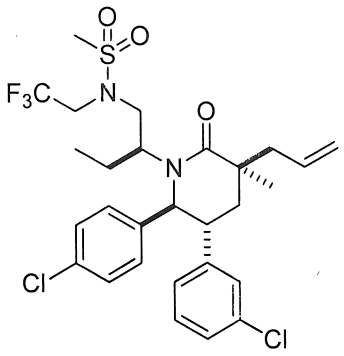


Bước A. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-((2,2,2-trifloetyl)amino)butan-2-yl)piperiđin-2-on



2,2,2-trifloetylamin (74µl, 0,94mmol) và natri triaxetoxybohyđrua (248mg, 1,17mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanal (104mg, 0,234mmol; Ví dụ 130, Bước A) trong $ClCH_2CH_2Cl$ (3,9ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được tôi (dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa), chiết (2×EtOAc), và rửa (dung dịch nước NaCl bão hòa). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng. Sản phẩm được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Bước B. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)-N-(2,2,2-trifloetyl)metansulfonamit



DMAP (70,5mg, 0,577mmol) và metansulfonyl clorua (35,9 µL, 0,462mmol) được bổ sung lần lượt vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(2,2,2-trifloetylamino)butan-2-yl)piperiđin-2-on điều chế được như nêu trên ở bước A (60,9mg, 0,115mmol) trong DCE (770µl) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, pyriđin (46,7µl, 0,577mmol), metansulfonyl clorua (35,9µl, 0,462mmol), và DCE (0,77ml) được bổ sung vào và dung dịch thu được được khuấy trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi (dung dịch NH_4Cl bão hòa), và chiết (3×DCM). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa (nước và dung dịch nước NaCl bão hòa), làm khô (Na_2SO_4), và cô dưới áp suất giảm. Bước tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (građien rửa giải 10% đến 90% MeCN/H_2O (0,1% TFA)) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu vàng.

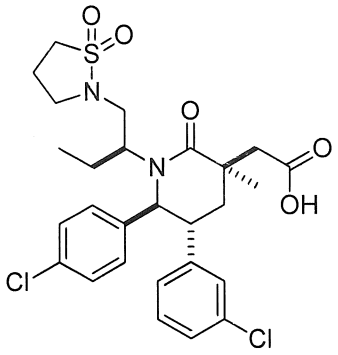
Bước C. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(N-(2,2,2-trifloetyl)metylsulfonamiđo)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)-N-(2,2,2-trifloetyl)metansulfonamit (Bước B) theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F.

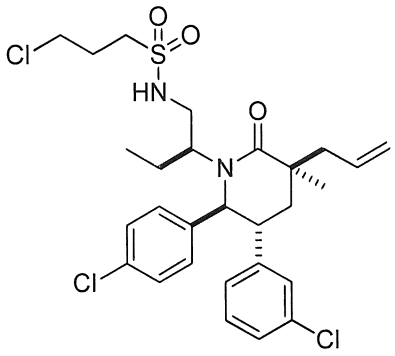
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,21 − 7,28 (2 H, m), 7,11 − 7,20 (2 H, m), 6,74 − 7,10 (4 H, m), 4,65 (1 H, d, *J* = 10,8 Hz), 4,32 − 4,50 (1 H, m), 4,11 (1 H, d, *J* = 7,8 Hz), 3,48 − 3,65 (1 H, m), 2,94 − 3,19 (6 H, m), 2,79 − 2,92 (1 H, m), 2,75 (1 H, d, *J* = 14,7 Hz), 2,42 (1 H, t, *J* = 13,9 Hz), 1,85 − 2,12 (2 H, m), 1,50 (4 H, s), 0,48 (3 H, t, *J* = 7,4 Hz); MS (ESI) 623,0 $[M+H]^+$, 621,0 $[M-H]^-$.

VÍ DỤ 148

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

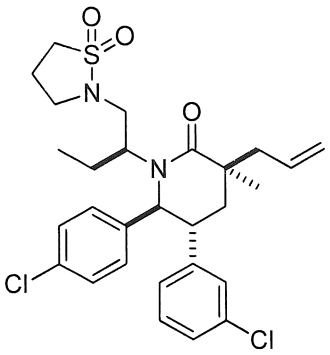


Bước A. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)-3-clopropan-1-sulfonamit



(3S,5R,6S)-3-Alyl-1-((S)-1-aminobutan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on 2,2,2-trifloaxetat (76mg, 0,14mmol; Ví dụ 129, Bước B) được hòa tan trong DCM, được kiềm hóa (dung dịch LiOH 1N), chiết (3×DCM), và rửa (dung dịch nước NaCl bão hòa). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm để tạo ra amin tự do. Pyriđin (55µl, 0,68mmol) và 3-clopropan-1-sulfonyl clorua (96mg, 0,54mmol) được lần lượt bổ sung vào dung dịch chứa amin tự do trong DCE (0,68ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ. Tiếp đó, thêm pyriđin (55µl, 0,68mmol) và 3-clopropan-1-sulfonyl clorua (96mg, 0,54mmol) được bổ sung vào. Sau khi được khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được tôi (dung dịch axit xitric 10%), chiết (3×EtOAc), và rửa (dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và dung dịch nước NaCl bão hòa). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), và cô dưới áp suất giảm. Bước tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (građien rửa giải 10% đến 90% MeCN/H_2O (0,1% TFA)) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu vàng.

Bước B. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)butan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



DBU (46,4µl, 0,308mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)-3-clopropan-1-sulfonamit điều chế được như nêu trên trong Bước A (36,1mg, 0,062mmol) trong DMF (1,2ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được tôi (dung dịch axit xitric 10%), chiết (3×EtOAc), và rửa (dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và dung dịch nước NaCl bão hòa). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng màng màu nâu nhạt.

Bước C. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

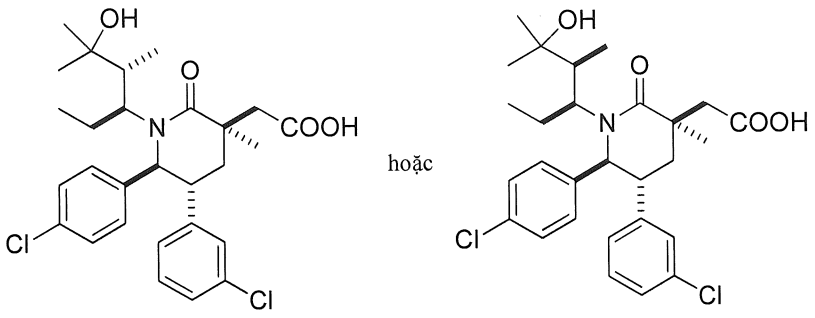
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)butan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (Bước B)) theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,27 (2 H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,10 − 7,19 (2 H, m), 6,97 − 7,10 (3 H, m), 6,83 (1 H, d, *J* = 7,4 Hz), 4,87 (1 H, d, *J* = 0,6 Hz), 3,33 (2 H, t, *J* = 6,6 Hz), 3,24 (2 H, t, *J* = 7,5 Hz), 3,09 (2 H, d, *J* = 15,3 Hz), 2,96 (2 H, d, *J* = 2,3 Hz), 2,74 (1 H, d, *J* = 15,3 Hz), 2,37 − 2,51 (3 H, m), 1,90 − 2,02 (2 H, m), 1,53 (4 H, s), 0,49 (3 H, t, *J* = 7,5 Hz); MS (ESI) 567,1 $[M+H]^+$, 565,0 $[M-H]^-$.

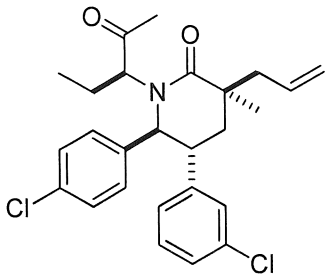
VÍ DỤ 149

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S,4R)-5-hyđroxy-4,5-đimetylhexan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-

clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S,4S)-5-hyđroxy-4,5-đimetylhexan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

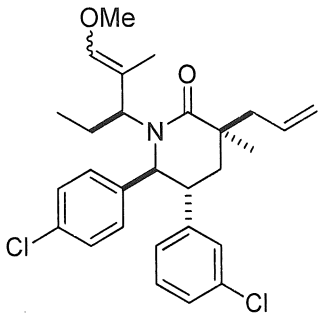


Bước A. (3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-2-oxopentan-3-yl)piperiđin-2-on



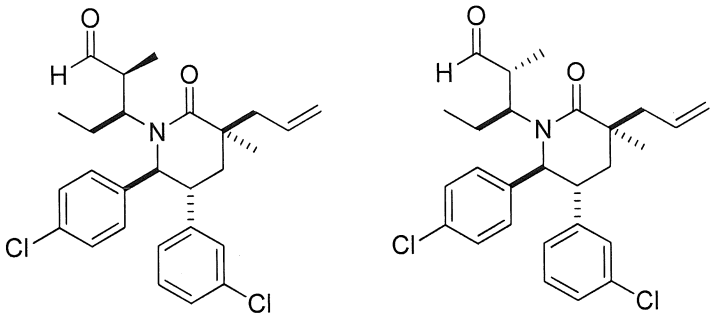
Dung dịch chứa DMSO (93µl, 1,30mmol) trong DCM (1,5ml) được bổ sung vào dung dịch chứa oxalyl điclorua (78µl, 0,87mmol) trong DCM (1,5ml) ở −60°C trong khí quyển N_2. Sau khi được khuấy trong 2 phút, dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S)-2-hyđroxypentan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on điều chế được trong Ví dụ 151, Bước C (200mg, 0,434mmol) trong DCM (1,5ml) được bổ sung vào và dung dịch thu được được khuấy trong 15 phút ở −60°C. Sau đó, trietylamin (305µl, 2,17mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút, hỗn hợp phản ứng được tôi (nước), chiết (2×EtOAc), và rửa (2×dung dịch nước NaCl bão hòa). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế theo phương pháp cực nhanh kết hợp (SiO_2, 24g, 20% và 30% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bọt không màu.

Bước B. ((3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-metoxy-2-metylpent-1-en-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



(Metoxymetyl)triphenylphosphoni clorua được làm khô ở 80°C trong chân không trong 2 giờ. Dung dịch KHMDS 0,5M trong toluen (3,49ml, 1,75mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (metoxymetyl)triphenylphosphoni clorua đã được sấy khô (673mg, 1,96mmol) trong THF (3,5ml) ở -78°C. Dung dịch thu được có màu đỏ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong thời gian 30 phút và dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-2-oxopentan-3-yl)piperiđin-2-on điều chế được như nêu trên ở bước B (200mg, 0,436mmol) trong THF (3,5ml) được bổ sung nhỏ giọt vào ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1,5 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được tôi (dung dịch NH_4Cl bão hòa), chiết (2×EtOAc), và rửa (nước muối). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế theo phương pháp cực nhanh kết hợp (SiO_2, 24g, 15% và 20% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng màng không màu.

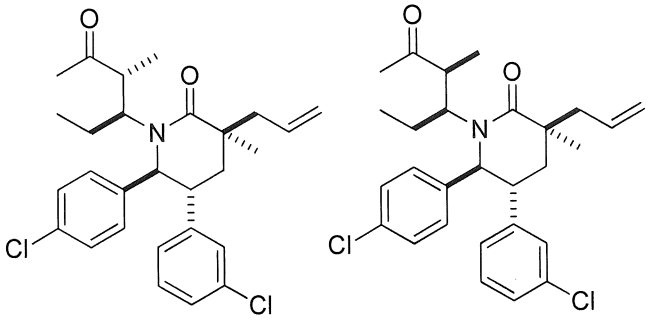
Bước C. (2S,3S)-3-((3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-2-metylpentanal và (2R,3S)-3-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-2-metylpentanal



Dung dịch axit clohyđric 3N (1,5ml, 4,5mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-metoxy-2-metylpent-1-en-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on điều chế được như nêu trên ở bước B (179mg, 0,368mmol) trong axetonitril (3,7ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi được

khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, hỗn hợp phản ứng này được chiết (2×EtOAc), và rửa (2×nước muối). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể (dr = 7:3) ở dạng màng màu vàng nhạt.

Bước D. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((3S,4R)-4-metyl-5-oxohexan-3-yl)piperiđin-2-on và (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((3S,4S)-4-metyl-5-oxohexan-3-yl)piperiđin-2-on



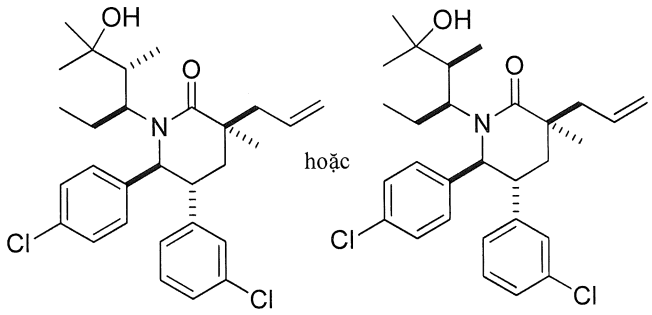
Dung dịch metylmagie bromua 1,4M trong toluen và THF (75:25) (0,803ml, 1,12mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (2S,3S)-3-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-2-metylpentanal và (2R,3S)-3-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-2-metylpentanal điều chế được như nêu trên ở bước C (177mg, 0,375mmol) trong THF (3,076ml) ở 0°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi (dung dịch NH_4Cl bão hòa), chiết (2×EtOAc), và rửa (nước muối). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm phụ là rượu thô. Nước (14□l, 0,75mmol) và dess-martinperiođinan (196mg, 0,462mmol) được lần lượt bổ sung vào dung dịch chứa sản phẩm phụ là rượu thô (183mg, 0,375mmol) trong DCM (4,2ml). Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng này được tôi (dung dịch nước $Na_2S_2O_3$ 1M), chiết (2×DCM), và rửa (2×dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và 1×nước muối). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký trên silicagel (24g SiO_2, 13%, 27% và 37% EtOAc/Hex) lần lượt tạo ra chất kém phân cực hơn và chất đồng phân phân cực rõ hơn.

Chất đồng phân kém phân cực hơn: ^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 7,25 (2 H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,03 − 7,17 (4 H, m), 6,94 − 6,99 (1 H, m), 6,81 − 6,87 (1 H, m),

5,12 − 5,23 (2 H, m), 4,58 (1 H, d, *J* = 10,8 Hz), 3,14 (1 H, s), 2,66 (1 H, s), 2,58 (2 H, d, *J* = 7,4 Hz), 2,22 (3 H, s), 1,81 (1 H, d, *J* = 4,3 Hz), 1,75 (1 H, d, *J* = 7,2 Hz), 1,51 − 1,65 (2 H, m), 1,19 (3 H, s), 1,00 (3 H, d, *J* = 7,2 Hz), 0,30 (3 H, t, *J* = 7,7 Hz); MS (ESI) 486,1 $[M+H]^+$.

Chất đồng phân phân cực rõ hơn: ^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 7,22 − 7,27 (2 H, m), 7,01 − 7,17 (4 H, m), 6,89 − 6,95 (1 H, m), 6,71 (1 H, dt, *J* = 7,5, 1,3 Hz), 5,81 − 5,93 (1 H, m), 5,17 − 5,25 (2 H, m), 4,32 (1 H, d, *J* = 10,8 Hz), 3,50 (1 H, br. s.), 3,23 − 3,32 (1 H, m), 3,06 (1 H, br. s.), 2,60 − 2,66 (2 H, m), 2,13 − 2,20 (3 H, m), 1,91 − 2,01 (2 H, m), 1,64 − 1,70 (2 H, m), 1,28 − 1,32 (3 H, m), 1,13 (3 H, d, *J* = 7,0 Hz), 0,34 (3 H, t, *J* = 7,5 Hz); MS (ESI) 486,1 $[M+H]^+$.

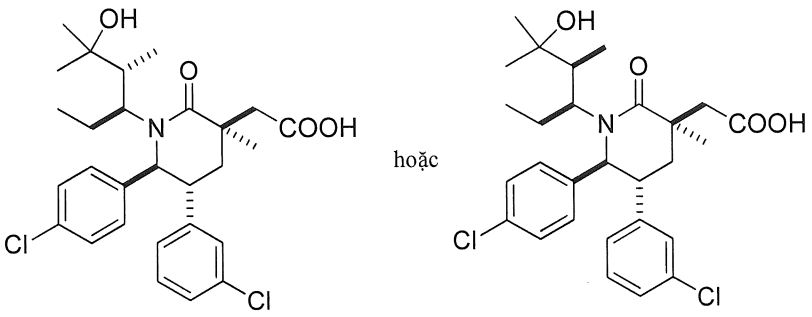
Bước E. (3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S,4R)-5-hyđroxy-4,5-đimetylhexan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on hoặc (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S,4S)-5-hyđroxy-4,5-đimetylhexan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



Dung dịch metylmagie bromua 1,4M trong toluen và THF (75:25) (423µl, 0,592mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa chất đồng phân kém phân cực hơn điều chế được như nêu trên trong Ví dụ 149, bước D (96mg, 0,20mmol) trong THF (2,0ml) ở 0°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tôi (dung dịch NH_4Cl bão hòa), chiết (2×EtOAc), và rửa (nước muối). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp cực nhanh kết hợp (12g SiO_2, 30% EtOAc/Hex) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất đồng phân đơn nhất.

Bước F. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S,4R)-5-hyđroxy-4,5-đimetylhexan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-5-

(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S,4S)-5-hyđroxy-4,5-đimetylhexan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

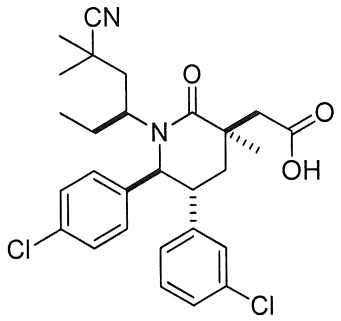


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S,4R)-5-hyđroxy-4,5-đimetylhexan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on hoặc (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S,4S)-5-hyđroxy-4,5-đimetylhexan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 149, Bước E) theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 129, Bước D.

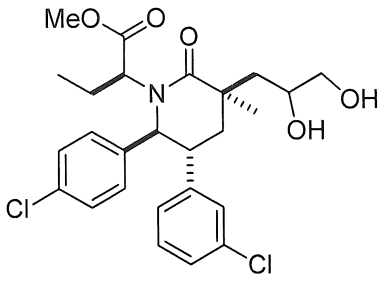
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 7,01 − 7,27 (6 H, m), 6,96 (1 H, t, *J* = 1,7 Hz), 6,70 (3 H, d, *J* = 7,6 Hz), 4,59 (1 H, d, *J* = 9,8 Hz), 3,63 − 3,91 (1 H, m), 3,14 (1 H, s), 2,98 (1 H, d, *J* = 14,5 Hz), 2,72 (1 H, d, *J* = 14,5 Hz), 1,98 − 2,21 (2 H, m), 1,84 − 1,96 (1 H, m), 1,56 − 1,69 (2 H, m), 1,48 (3 H, s), 1,15 (3 H, s), 1,06 (3 H, s), 0,75 (3 H, br. s.), 0,28 (3 H, br. s.); MS (ESI) 520,2 $[M+H]^+$, 518,2 $[M-H]^-$.

VÍ DỤ 150

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-5-xyano-5-metylhexan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

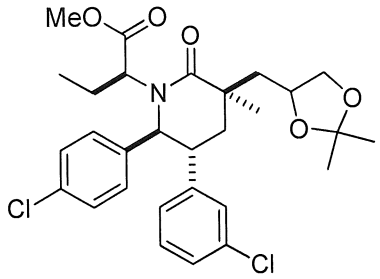


Bước A. (2S)-metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-(2,3-đihyđroxypropyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoat



Osmi(VIII) oxit liên kết polyme, 1% DVB (56,8mg, 2,234µmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-metyl 2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoat (1,06g, 2,23mmol; Ví dụ 91, Bước A) và 4-metylmorpholin 4-oxit (393mg, 3,35mmol) trong DCM (15,800ml). Sau khi được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày, thêm osmi(VIII) oxit liên kết polyme, 1% DVB (56,8mg, 2,23µmol) được bổ sung vào và dung dịch thu được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Nhựa được lọc và rửa (DCM). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa (dung dịch nước NaCl bão hòa), làm khô (Na_2SO_4), và cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (SiO_2, 40g, 53% và 63% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

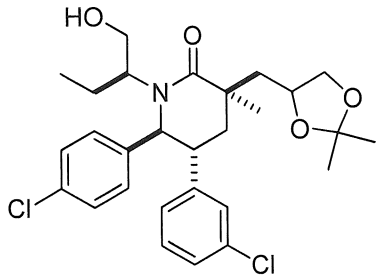
Bước B. (2S)-metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-((2,2-đimetyl-1,3-đioxolan-4-yl)metyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoat



Axit p-toluensulfonic monohyđrat (14,0mg, 0,074mmol) và 2,2-đimetoxypropan (8,15ml, 66,3mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-(2,3-đihyđroxypropyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoat điều chế được như nêu trên ở bước A (749mg, 1,47mmol) trong DCM (8,2ml). Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm và cặn được hòa tan (EtOAc và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa) và chiết (3×EtOAc). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa (dung dịch nước NaCl bão hòa), làm khô (Na_2SO_4), và cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế

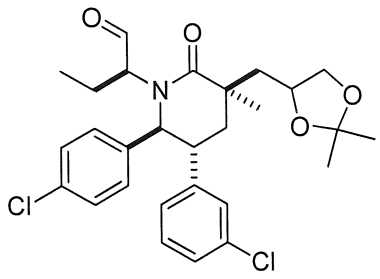
theo phương pháp sắc ký trên silicagel (SiO_2, 40g, 27% và 37% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng màng không màu.

Bước C. (3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-((2,2-đimetyl-1,3-đioxolan-4yl)metyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



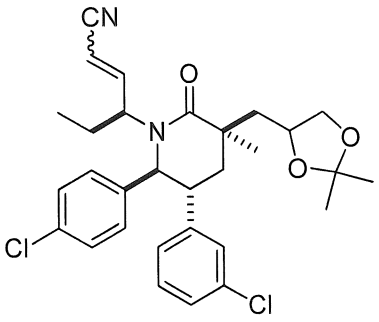
Lithi bohyđrua (58,3mg, 2,68mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (2S)-metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-((2,2-đimetyl-1,3-đioxolan-4-yl)metyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoat điều chế được như nêu trên ở bước B (734mg, 1,34mmol) trong ete (12,2ml) ở 0°C. Sau khi được khuấy ở 0°C trong thời gian 30 phút, hỗn hợp phản ứng được tôi (dung dịch axit xitric 10% lạnh băng), chiết (2×EtOAc) và rửa (dung dịch nước NaCl bão hòa). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng màng không màu. Sản phẩm được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Bước D. (2S)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-((2,2-đimetyl-1,3-đioxolan-4-yl)metyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanal



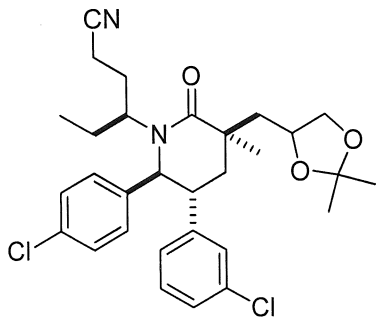
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-((2,2-đimetyl-1,3-đioxolan-4-yl)metyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 150, Bước C) theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 91, Bước C.

Bước E. (4S)-4-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-((2,2-đimetyl-1,3-đioxolan-4-yl)metyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)hex-2-en nitril



Dung dịch natri hyđrua 60% trong dầu khoáng (24,0mg, 0,599mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa đietyl xyanometylphosphonat (126µl, 0,799mmol) và DMPU (481µl, 3,99mmol) trong THF (1,33ml) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút, và sau đó được xử lý bằng dung dịch chứa (2S)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-((2,2-đimetyl-1,3-đioxolan-4-yl)metyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanal điều chế được như nêu trên ở bước D (207mg, 0,399mmol) trong THF (1,33ml). Sau khi được khuấy trong 4 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi (nước), chiết (2×EtOAc), và rửa (dung dịch nước NaCl bão hòa). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký trên silicagel (24g SiO_2, građien rửa giải 30% đến 40% EtOAc/Hex) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng lỏng không màu.

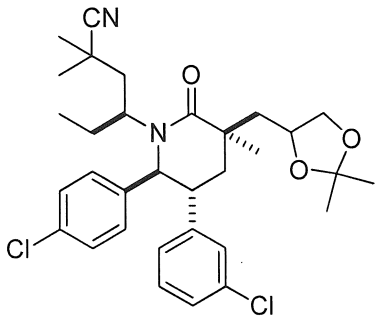
Bước F. (4S)-4-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-((2,2-đimetyl-1,3-đioxolan-4-yl)metyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)hexannitril



10% paladi trên than hoạt tính (40,9mg, 0,038mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (4S)-4-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-((2,2-đimetyl-1,3-đioxolan-4-yl)metyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)hex-2-ennitril điều chế được như nêu trên ở bước E (208mg, 0,384mmol) trong EtOH (12,8ml). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được đưa đến bước hyđro hóa thông thường bằng hyđro (0,774mg, 0,384mmol). Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, chất xúc tác được lọc bằng cách sử dụng nút silicagel ngắn và rửa (EtOAc). Dung dịch hữu cơ kết

hợp được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế theo phương pháp cực nhanh kết hợp (sắc ký cột cực nhanh, do Teledyne Isco, Lincoln, NE cung cấp) (SiO_2, 24g, 35% và 40% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng màng không màu.

Bước G. (4S)-4-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-((2,2-đimetyl-1,3-đioxolan-4-yl)metyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-2,2-đimetylhexannitril

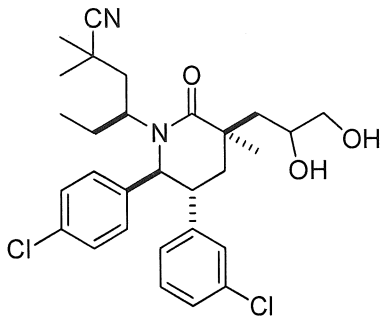


Dung dịch lithi điisopropylamit 2M (552µl, 1,10mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (4S)-4-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-((2,2-đimetyl-1,3-đioxolan-4-yl)metyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)hexannitril điều chế được ở bước F (120mg, 0,221mmol) trong THF (1,10ml) ở -78°C. Sau khi được khuấy trong 5 phút ở -78°C, iođometan (94µl, 1,51mmol) được bổ sung vào và dung dịch thu được được khuấy ở −78°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tôi (dung dịch nước NH_4Cl bão hòa) và chiết (2×EtOAc) và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa (dung dịch nước NaCl bão hòa), làm khô (Na_2SO_4), và cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (SiO_2, 30% và 40% EtOAc/hex) tạo ra hỗn hợp gồm sản phẩm đã được đimetyl hóa và sản phẩm đã được monometyl hóa, mà được đưa trở lại các điều kiện metyl hóa bộc lộ dưới đây.

Dung dịch lithi điisopropylamit 2M trong heptan/THF/etylbenzen (552µl, 1,10mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa sản phẩm thô từ phản ứng trước trong THF (1,10ml) ở -78°C. Sau khi được khuấy trong 5 phút ở -78°C, iođometan (94µl, 1,51mmol) được bổ sung vào và dung dịch thu được được khuấy ở -78°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tôi (dung dịch nước NH_4Cl bão hòa) và chiết (2×EtOAc) và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa (dung dịch nước NaCl bão hòa), làm khô (Na_2SO_4), và cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký

lỏng cao áp đảo pha tinh chế (građien rửa giải 60% đến 90% MeCN/H_2O (0,1% TFA)) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước H. (4S)-4-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-(2,3-đihyđroxypropyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-2,2-đimetylhexannitril



Dung dịch axit clohyđric 3N trong nước (1,35µl, 4,04mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (4S)-4-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-((2,2-đimetyl-1,3-đioxolan-4-yl)metyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-2,2-đimetylhexannitril điều chế được như nêu trên ở bước G (77mg, 0,135mmol) trong THF (2,69ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng (dung dịch nước NaCl bão hòa) và chiết (2×EtOAc). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa (dung dịch nước NaCl bão hòa), làm khô (Na_2SO_4), và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bọt không màu.

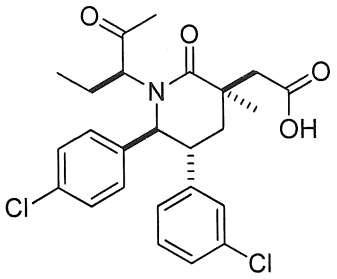
Bước I. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-5-xyano-5-metylhexan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (4S)-4-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-(2,3-đihyđroxypropyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-2,2-đimetylhexannitril điều chế được như nêu trên ở bước H theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F.

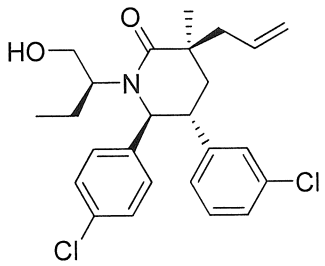
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,27 (2 H, s), 7,00 − 7,20 (4 H, m), 6,97 (1 H, t, *J* = 1,7 Hz), 6,82 (1 H, dt, *J* = 7,4, 1,4 Hz), 4,82 (1 H, d, *J* = 10,6 Hz), 3,12 (1 H, s), 3,01 (1 H, d, *J* = 15,1 Hz), 2,75 (3 H, d, *J* = 15,1 Hz), 2,54 (1 H, s), 2,03 − 2,12 (1 H, m), 2,01 (1 H, s), 1,90 (1 H, dd, *J* = 14,0, 2,6 Hz), 1,52 (3 H, s), 1,43 (3 H, s), 1,35 - 1,41 (1 H, m), 1,31 (3 H, s), 1,23 (1 H, d, *J* = 13,9 Hz), 0,33 (3 H, t, *J* = 7,3 Hz); MS (ESI) 515,0 $[M+H]^+$, 513,0 $[M-H]^-$.

VÍ DỤ 151

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-2-oxopentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic

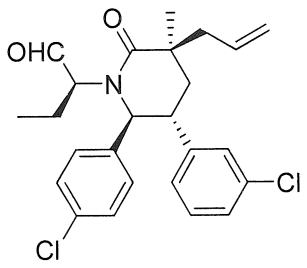


Bước A. (3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



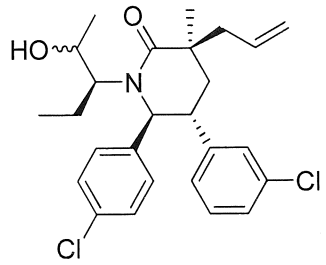
Trong 10 phút, 2,50l (2,50mol) dung dịch TBAF 1M trong THF được bổ sung vào dung dịch chứa 1004g (1,47mol) (3S,5R,6S)-3-alyl-1-((S)-1-((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 185, Bước E) trong THF (3,0l). Dung dịch màu da cam được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Phản ứng này được dừng bằng dung dịch HCl 1N (3l) và chiết bằng EtOAc (3X). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng hỗn hợp theo tỷ lệ 3:1 gồm nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa (4X) và sau đó bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa (1X). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký (cột Biotage® Snap™; do Biotage, LLC, Charlotte, NC cung cấp), građien rửa giải 10% đến 50% EtOAc/hexan, khi EtOAc chứa 2% MeCN) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bọt màu trắng.

Bước B. (S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanal



25,9ml (1,44mol) nước được bổ sung vào dung dịch chứa 428g (959mmol) (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 151, Bước A) trong điclometan (4,55l). Dung dịch chứa 610g (1,44mol) Dess-Martin periođinan trong điclometan (4,55l) được bổ sung từ từ vào trong khoảng thời gian 25 phút để duy trì nhiệt độ bên trong hỗn hợp phản ứng không vượt quá 25°C. Huyền phù đặc màu trắng được khuấy trong thời gian 2,5 giờ và sau đó được tôi bằng cách bổ sung chậm cẩn thận dung dịch nước natri thiosulfat bão hòa (5,2l) vào để duy trì nhiệt độ bên trong hỗn hợp phản ứng thấp hơn 30°C. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng điclometan (3 X). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (4X) và sau đó dung dịch nước natri clorua bão hòa (1X), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô để tạo ra chất rắn dầu màu vàng. Hỗn hợp gồm etyl ete và DCM được bổ sung vào, và các chất rắn kết tủa được lọc bỏ. Quy trình kết tủa/lọc được lặp lại. Dịch lọc được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng. Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Bước C. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S)-2-hyđroxypentan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



1,93l (2,70mol) dung dịch chứa metylmagie bromua 1,4M theo tỷ lệ 75:25 trong toluen/tetrahyđrofuran được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa 399g (899mmol) (S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanal (theo Ví dụ 151, Bước B) trong THF (9l) ở 0°C trong khoảng thời gian 30 phút để duy trì nhiệt độ bên trong hỗn hợp phản ứng thấp hơn 6°C. Dung dịch màu

vàng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1,5 giờ. Tại thời điểm này, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và được tôi bằng cách bổ sung chậm cẩn thận dung dịch nước amoni clorua bão hòa (4,6l) vào để duy trì nhiệt độ bên trong hỗn hợp phản ứng thấp hơn 15°C. Hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, etyl axetat được bổ sung vào, và các lớp phân tách. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2X). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (1X) và sau đó dung dịch nước natri clorua bão hòa (1X), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô để tạo ra dầu màu vàng. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký trên silic đioxit (cột Biotage® Snap™; do Biotage, LLC, Charlotte, NC cung cấp), 5% axeton/5% EtOAc/90% hexan phân mức đến 5% axeton/29% EtOAc/66% hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

Bước D. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-2-oxopentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic

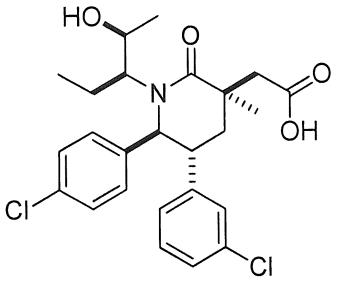
Ruteni(III) clorua hyđrat (1,404g, 6,23mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S)-2-hyđroxypentan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 151, Bước C) (130,30g, 283mmol) và $NaIO_4$ (61,5g) trong EtOAc (630ml), CH_3CN (630ml) và nước (935ml) ở 18°C. $NaIO_4$ còn sót lại (307,5g) được bổ sung vào thành năm phần trong 2,5 giờ trong khi duy trì nhiệt độ thấp hơn 26°C. 15 phút sau lần bổ sung $NaIO_4$ cuối cùng, bể làm nguội được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 50 phút. Hỗn hợp phản ứng màu nâu nhạt được lọc bằng cách sử dụng phễu Büchner và rửa bằng EtOAc (500ml) và CH_3CN (500ml). Các lớp phân tách và lớp nước được chiết hai lần bằng EtOAc. Các chất hữu cơ được gom, rửa bằng dung dịch nước $NaHSO_3$ 10% (3 x 1l), nước muối (1l), làm khô (Na_2SO_4), gạn và cô trong chân không để tạo ra dầu màu xanh. Nguyên liệu này được hòa tan trong lượng tối thiểu DCM và tinh chế bằng cách sử dụng hai cột Biotage® Snap™ loại 1,5kg (do Biotage, LLC, Charlotte, NC cung cấp) và rửa giải bằng 10% đến 50% (15% MeOH/axeton)/hexan để tạo ra bọt màu hồng nhạt (109,67g).

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δppm 7,25 (2 H, d, *J* = 8,2 Hz), 6,93 − 7,18 (5 H, m), 6,73 − 6,80 (1 H, m), 4,47 (1 H, d, *J* = 10,6 Hz), 3,28 (1 H, ddd, *J* = 13,4, 10,5, 3,0

Hz), 3,16 (1 H, dd, J = 7,0, 5,5 Hz), 2,73 – 3,00 (2 H, m), 2,28 – 2,40 (1 H, m), 2,18 – 2,25 (1 H, m), 2,16 (3 H, s), 2,11 – 2,15 (1 H, m), 1,83 (1 H, ddd, J = 14,3, 7,8, 5,7 Hz), 1,47 (3 H, s), 0,64 (3 H, t, J = 7,5 Hz); MS (ESI) 476,2 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 152

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2S,3S)-2-hyđroxypentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Dung dịch chứa natri tri-sec-butylbohyđrua (N-Selectride®, do Aldrich, St. Louis, MO cung cấp) 1M trong THF (16,26ml, 16,26mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 3,86g (8,13mmol) axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-2-oxopentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic (theo Ví dụ 151) trong THF (102ml) ở -78°C trong khoảng thời gian 5 phút. Sau khi được khuấy ở -78°C trong thời gian 30 phút, hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi (dung dịch NH_4Cl bão hòa), chiết (3 × EtOAc) và rửa (3 × dung dịch nước HCl 1N nước đá và 3 × dung dịch nước natri clorua bão hòa). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô này được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên hệ tinh chế nhanh Biotage Isolera (do Biotage, Charlotte, NC cung cấp) (2 x cột 1500g, bằng cách sử dụng građien từ 10% đến 30% (15% MeOH/axeton) trong hexan. Sau đó, nguyên liệu tinh chế được kết tinh lại ra khỏi hexan/axeton theo tỷ lệ 3:1 (8ml/g) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 0,30 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,00 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,26 (s, 3 H), 1,41-1,49 (m, 1 H), 1,55-1,64 (m, 1 H), 2,04-2,15 (m, 2 H), 2,29-2,33 (m, 1 H), 2,48 (d, J = 13,7 Hz, 1 H), 2,87 (d, J = 13,7 Hz, 1 H), 3,35-3,40 (m, 1 H), 4,01-4,06 (m, 1 H), 4,77 (d, J = 10,9 Hz, 1 H), 4,80 (br. s, 1 H), 6,93-6,95 (m, 1 H), 7,08-7,10 (m, 1 H), 7,17-7,27 (m, 4 H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 12,42 (br s, 1 H);

MS (ESI) 478,2 $[M+H]^+$, 476,2 $[M-H]^-$. $[\alpha]_D$ = + 110° (T = 23°C, MeOH, nồng độ = 0,51).

Theo cách khác, hợp chất nêu ở đề mục có thể được điều chế từ (3S,5R,6R)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyltetrahyđro-2H-pyran-2-on như điều chế được trong Ví dụ 261 bước F.

(3S,5R,6R)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyltetrahyđro-2H-pyran-2-on (750mg, 1,998mmol), (2S,3S)-3-aminopentan-2-ol hyđroclorua (837mg, 6,00mmol, tài liệu viện dẫn: *J. Org Chem.*, **2003**, *68 (26)*, 9948), và trietylamin (1966µl, 13,99mmol) được bổ sung vào bình phản ứng đáy tròn loại 10ml. Bình này được lắp thiết bị ngưng tụ hồi lưu và làm tăng nhiệt độ đến nhiệt độ nằm trong khoảng 85°C đến 95°C trong thời gian 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch HCl 1N (2 X 20ml) và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký cột bằng cách sử dụng 40% đến 50% etyl axetat trong hexan tạo ra (S)-2-((2R,3R)-2-(3-clophenyl)-3-(4-clophenyl)-3-hyđroxypropyl)-N-((2S,3S)-2-hyđroxypentan-3-yl)-2-metylpent-4-enamit.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,17 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,14-7,08 (một loạt m, 2H), 6,97 (m, 2H), 6,88 (br d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,65 (ddt, J = 17,4, 10,2, 7,2 Hz, 1H), 5,07 (dd J = 10,3, 1,0 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 17,6, 1H), 4,75 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,66 (ddd, J = 8,8, 5,9, 4,2 Hz, 1H), 3,30 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 3,03 (dt, J = 6,9, 5,4 Hz, 1H), 2,37 (dd, J = 13,9, 7,3 Hz, 1H), 2,32 (dd, J = 14,7, 5,6 Hz, 1H), 2,12 (dd, J = 13,7, 7,1 Hz, 1H), 2,01 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 1,83 (dd, J = 14,7, 7,3 Hz, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,42 (ddq, J = 14,9, 8,6, 7,3 Hz), 1,14 (s, 3H), 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm. LC/MS (M+H) = 478,2.

Amoni molypđat ($(NH_4)_2MoO_4$) (5,20mg, 0,027mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-2-((2R,3R)-2-(3-clophenyl)-3-(4-clophenyl)-3-hyđroxypropyl)-N-((2S,3S)-2-hyđroxypentan-3-yl)-2-metylpent-4-enamit (127mg, 0,265mmol) trong toluen (5309µl) và làm tăng nhiệt độ để hồi lưu trong các điều kiện Dean-Stark qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối. Các chất hữu cơ

được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký cột bằng cách sử dụng 20% đến 40% etyl axetat trong hexan tạo ra

(1R,2R,4S)-2-(3-clophenyl)-1-(4-clophenyl)-4-((4S,5S)-4-etyl-5-metyl-4,5-đihyđrooxazol-2-yl)-4-metylhept-6-en-1-ol.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,25 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 7,07 (br s, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,96 (br d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,53 (ddt, J = 17,4, 10,3, 7,4 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,95 (m, 2H), 4,66 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 3,56 (dq, J = 7,6, 6,1 Hz, 1H), 3,12 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 2,90 (ddd, (9,5, 5,1, 2,3 Hz, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,93 (dd, J = 13,7, 7,8 Hz, 1H), 1,75 (dd, J = 14,3, 2,2 Hz, 1H), 1,11 (m, 1H), 1,10 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,98 (m, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,75 (t, J = 7,6 Hz, 3H) ppm. LC/MS (M+H) = 460,2.

2,6-lutiđin (46,4µl, 0,400mmol), tiếp theo là dung dịch triflometansulfonic anhyđrit 1M trong metylen clorua (191µl, 0,191mmol), được bổ sung vào dung dịch chứa (1R,2R,4S)-2-(3-clophenyl)-1-(4-clophenyl)-4-((4S,5S)-4-etyl-5-metyl-4,5-đihyđrooxazol-2-yl)-4-metylhept-6-en-1-ol (80mg, 0,174mmol) trong CH_2Cl_2 (1737µl) ở -50°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -50°C trong thời gian 30 phút và sau đó được xử lý bằng 25ul nữa dung dịch triflometansulfonic anhyđrit 1M trong metylen clorua, sau đó là 2ml dung dịch $CuSO_4$ bão hòa. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và chiết bằng điclometan. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký cột bằng cách sử dụng 40% đến 80% axeton trong hexan tạo ra (2S,3S,5S,6R,8S)-8-alyl-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-3-etyl-2,8-đimetyl-2,3,5,6,7,8-hexahyđrooxazolo[3,2-a]pyriđin-4-ium triflat.

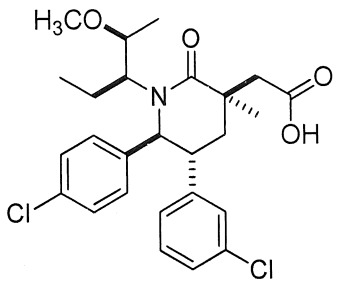
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,55-7,05 (một loạt m, 8H), 5,88 (ddt, J = 17,3, 10,0, 7,8 Hz, 1H), 5,36 (dd, J = 17,1, 2,0 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,28 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 5,18 (vạch năm, J = 6,1 Hz, 1H), 4,10 (td, J = 6,6, 2,7 Hz, 1H), 3,98 (ddd, J = 13,7, 11,2, 3,4 Hz, 1H), 2,80 (ABX, J_{AB} = 13,7 Hz, J_{AX} = 7,3 Hz, 1H), 2,73 (ABX J_{AB} = 13,7 Hz, J_{BX} = 7,8 Hz, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,41 (t, J = 13,7 Hz, 1H), 2,00 (dd, J = 13,9, 3,7 Hz, 1H), 1,55 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 1,31 (s, 3H), 0,95 (dqd, J = 14,2, 7,8, 3,0 Hz, 1H), 0,58 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 0,47 (ddq, J = 13,7, 6,3, 6,3 Hz, 1H) ppm. LC/MS (M+ = 442,2).

Tetra-n-butylamoni clorua (2,81mg, 10,13 µmol) và axit axetic (116 µl, 2,025mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (2S,3S,5S,6R,8S)-8-alyl-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-3-etyl-2,8-đimetyl-2,3,5,6,7,8-hexahyđrooxazolo[3,2-a]pyriđin-4-ium triflat (60mg, 0,101mmol) trong 1ml điclometan ở 0°C. $KMnO_4$ (32,0mg, 0,203mmol) trong 1ml nước được bổ sung vào hỗn hợp này, tiếp theo là rửa bằng 1ml nước. Thêm 10 đương lượng axit axetic được bổ sung vào, tiếp theo là thêm 16mg $KMnO_4$ trong 1ml nước. Bước này được lặp lại thêm một lần nữa. Tổng cộng 4 đương lượng $KMnO_4$ và 40 đương lượng axit axetic được bổ sung vào.

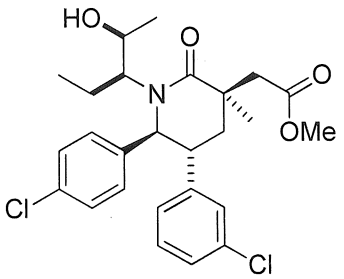
Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng 1ml dung dịch $Na_2S_2O_3$ bão hòa và pha loãng bằng etyl axetat. Các lớp được tách và lớp hữu cơ được rửa một lần bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô để tạo ra (2S,3S,5S,6R,7aR)-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-3-etyl-2,7a-đimetylhexahyđrofuro[2,3-b]oxazolo[3,2-a]pyriđin-9(5H)-on thô. Cặn thô này được hòa tan lại trong 2ml isopropyl axetat và xử lý bằng 2ml dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và làm tăng nhiệt độ đến 70°C. Sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và xử lý bằng 10% axit axetic đến độ pH khoảng bằng 3. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa một lần bằng dung dịch axit axetic 10%, làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký cột bằng cách sử dụng 10% đến 50% (15% MeOH/axeton) trong hexan tạo ra axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2S,3S)-2-hyđroxypentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic.

VÍ DỤ 153

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2S,3S)-2-metoxypentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

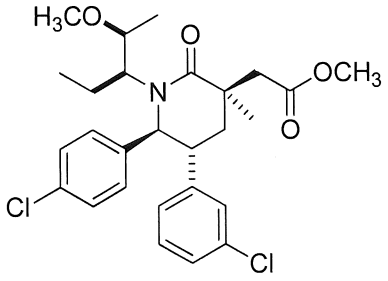


Bước A. Metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2S,3S)-2-hyđroxypentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat



Dung dịch natri hyđrua 60% (217mg, 5,43mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 260mg (0,543mmol) axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2S,3S)-2-hyđroxypentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (theo Ví dụ 152) trong 5ml THF ở 0°C. Sau khi được khuấy ở 0°C trong 20 phút, iođometan (271ul, 4,35mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ môi trường, và khuấy trong thời gian 3 giờ nữa cho đến khi hoàn thành phản ứng. Phản ứng này được dừng bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa, chiết bằng EtOAc (2 x 25ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và dịch lọc được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước B. Metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2S,3S)-2-metoxypentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat



Dung dịch natri hyđrua 60% (20,31mg, 0,508mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 50mg (0,102mmol) metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2S,3S)-2-hyđroxypentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat (theo Ví dụ 153, Bước A) trong 0,3ml DMF ở 25°C. Sau khi được khuấy ở 25°C trong 20 phút, iođometan (25,4ul, 0,406mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian thêm 30 phút nữa và được tôi bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa, chiết bằng EtOAc (2 x 25ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và dịch lọc được cô. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: 20% đến 60% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

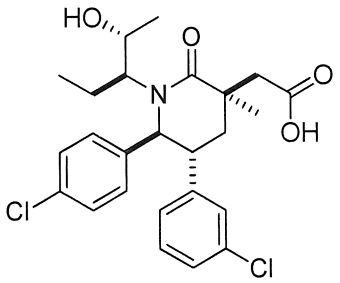
Bước C. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2S,3S)-2-metoxypentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Dung dịch lithi hyđroxit 2M (67ul, 0,134mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2S,3S)-2-metoxypentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat (34mg, 0,067mmol; Ví dụ 153, Bước B) trong THF/MeOH/H_2O (theo tỷ lệ 1/1/1, 0,48ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, phản ứng được tôi bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và chiết (2 × DCM) và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa (1 × dung dịch nước NaCl bão hòa) và cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: 70% đến 100% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,38 (t, *J* = 8,0 Hz, 3 H), 1,05 (d, *J* = 4,0 Hz, 1 H), 1,48 (s, 3 H), 1,65 (m, 1 H), 1,75 (m, 1 H), 2,00 (dd, *J* = 12,0, 4 Hz, 1 H), 2,21 (m, 1 H), 2. 48 (m, 1 H), 2,70 (d, *J* = 16,0 Hz, 1 H), 3,06-3,15 (m, 2 H), 3,41 (s, 3 H), 3,94 (m, 1 H), 4,63 (d, *J* =12,0 Hz, 1 H), 6,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,90–7,05 (m, 3 H), 7,05-7,15 (m, 2 H), 7,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H); MS (ESI) 492,1 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 154

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2R,3S)-2-hyđroxypentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



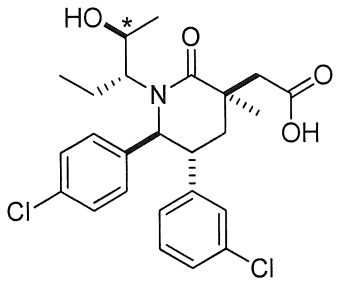
Dung dịch chứa 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-oxobutan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic axit (71mg, 0,154mmol)(theo Ví dụ 210, StepA) trong THF (2ml) được sục argon trong 5 phút. Hỗn hợp này được làm lạnh đến 0°C và dung dịch metylmagie clorua 3,0M trong tetrahyđrofuran (0,113ml, 0,339mmol) được bổ sung với tốc độ sao cho nhiệt độ bên trong không tăng quá 4°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 45 phút. Hỗn hợp này được tôi bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô

trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (2 cột đã được xếp x 4g, chất rửa giải: 5% đến 15% isopropanol/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất đồng phân không đối quang phân cực rõ hơn.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 0,55 (t, *J*=7,63 Hz, 3 H), 1,18 (d, *J*=6,65 Hz, 3 H), 1,44 (s, 3 H), 1,63 - 1,77 (m, 1 H), 1,99 - 2,18 (m, 3 H), 2,61 - 2,71 (m, 1 H), 2,81 (d, *J*=14,28 Hz, 1 H), 2,92 (d, *J*=14,48 Hz, 1 H), 3,24 (td, *J*=10,22, 5,77 Hz, 1 H), 4,11 - 4,22 (m, 1 H), 4,45 (d, *J*=10,17 Hz, 1 H), 6,74 (dt, *J*=7,53, 1,61 Hz, 1 H), 6,93 - 7,05 (m, 3 H), 7,07 - 7,14 (m, 1 H), 7,15 - 7,20 (m, 1 H), 7,24 - 7,31 (m, 2 H). Phổ khối (ESI) m/e = 478,1 (M+1).

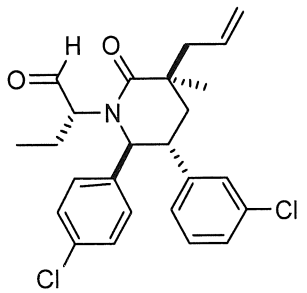
VÍ DỤ 155

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2S,3R)-2-hyđroxypentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (chất đồng phân 1)



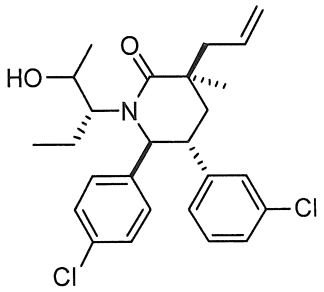
* hóa học lập thể chưa được xác nhận

Bước A. (R)-2-((3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanal



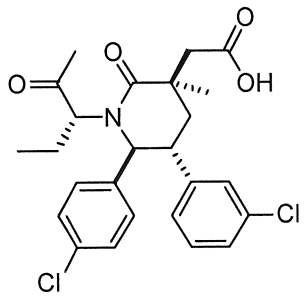
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((R)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 91, Bước B. Sản phẩm được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Bước B. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3R)-2-hyđroxypentan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (R)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanal (theo Ví dụ 155, Bước A) như được bộc lộ trong Ví dụ 149, Bước A. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh (SiO_2, 40g, 10% đến 25% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm hai chất đồng phân không đối quang tại tâm không đối xứng mới hình thành.

Bước C. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((R)-2-oxopentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3R)-2-hyđroxypentan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (0,210g, 0,456mmol; Ví dụ 155, Bước B) theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F.

Bước D. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2S,3R)-2-hyđroxypentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Natri bohyđrua (0,060g, 1,574mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 2-(-(3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((R)-2-oxopentan-3-yl)-piperiđin-3-yl)axetic (0,150g, 0,315mmol, Ví dụ 155, Bước C) trong THF/MeOH (theo tỷ lệ 3/1, 4ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong

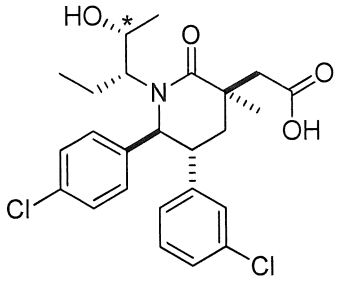
phòng trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (rửa giải: građien rửa giải 10% đến 90% axetonitril, nước, 0,1%TFA) để tạo ra hỗn hợp gồm hai chất đồng phân (dr= 93:7). Từng chất đồng phân lập thể được tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng (cột CHIRALPAK® IC 250 x 30mm (do CHIRAL TECHNOLOGIES, INC., West Chester, PA, USA cung cấp) với 46g/phút isopropylamin + (20μM NH_3) + 84g/phút CO_2 trên Thar 350 SFC (do Thar Technologies, Inc., Pittsburg, PA cung cấp)) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất đồng phân lập thể rửa giải ra nhanh hơn.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δppm 0,61 (d, *J*=6,65 Hz, 3 H), 0,99 - 1,08 (t, *J*=7,34 Hz, 3 H), 1,18 - 1,37 (m, 1 H), 1,45 - 1,60 (m, 4 H), 1,99 - 2,21 (m, 3 H), 2,69 (dd, *J*=11,15, 3,72 Hz, 1 H), 2,82 - 2,90 (m, 1 H), 3,18 - 3,30 (m, 1 H), 3,69 - 3,79 (m, 1 H), 4,34 (d, *J*=10,56 Hz, 1 H), 6,71 (d, *J*=7,63 Hz, 1 H), 6,88 - 7,04 (m, 2 H), 7,04 - 7,20 (m, 3 H), 7,20 - 7,32 (m, 2 H). MS (ESI) 478,0 $[M + H]^+$.

Rửa giải tiếp tạo ra hợp chất theo Ví dụ 156.

VÍ DỤ 156

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2R,3R)-2-hyđroxypentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



* hóa học lập thể chưa được xác nhận

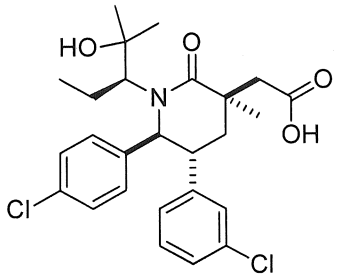
Ví dụ 155, Bước D; chất đồng phân rửa giải chậm hơn ra khỏi sắc ký lỏng cao áp không đối xứng.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δppm 0,81 (d, *J*=6,46 Hz, 3 H), 1,01 (t, *J*=7,43 Hz, 3 H), 1,47 (s, 3 H), 1,64 (m, 1 H), 1,82 - 1,95 (m, 1 H), 2,13 - 2,25 (m, 2 H), 2,73 -

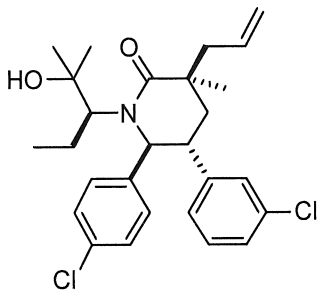
2,84 (m, 2 H), 2,93 (d, *J*=14,87 Hz, 1 H), 3,37 (m, 1 H), 3,93 (m, 1 H), 4,45 (d, *J*=10,56 Hz, 1 H), 6,72 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H), 6,96 (m, 1 H), 7,02 - 7,17 (m, 4 H), 7,21 (m, 2 H); Phổ khối (ESI) m/z = 478,0 (M+1).

VÍ DỤ 157

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-hyđroxy-2-metylpentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-hyđroxy-2-metylpentan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



Dung dịch chứa metylmagie bromua 1,4M trong toluen (0,104g, 0,873mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-2-oxopentan-3-yl)piperiđin-2-on (0,100g, 0,218mmol; Ví dụ 149, Bước B) trong THF (4ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ, thêm 1 đương lượng MeMgBr được bổ sung vào và khuấy trong thời gian 2 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô này được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng 40% EtOAc/hexan, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng nhạt.

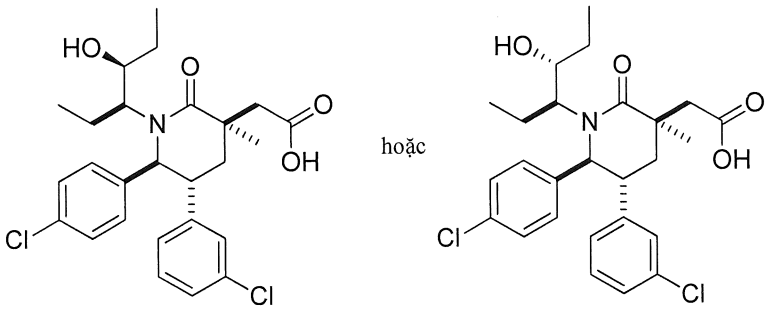
Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-hyđroxy-2-metylpentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-hyđroxy-2-metylpentan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 157, Bước A) theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F.

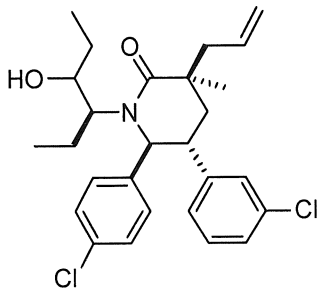
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,37 (t, *J*=7,63 Hz, 3 H) 1,10 (s, 3 H) 1,35 (s, 3 H) 1,50 (s, 3 H) 1,68 (ddd, *J*=15,21, 7,78, 4,01 Hz, 1 H) 2,10 - 2,31 (m, 3 H) 2,44 - 2,55 (m, 1 H) 2,78 - 2,95 (m, 2 H) 3,24 - 3,37 (m, 1 H) 4,40 (d, *J*=10,56 Hz, 1 H) 6,73 (dt, *J*=7,53, 1,52 Hz, 1 H) 6,95 (m, 1 H) 7,01 - 7,21 (m, 4 H) 7,21 - 7,38 (m, 2 H). MS (ESI) 492,2 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 158

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S,4S)-4-hyđroxyhexan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S,4R)-4-hyđroxyhexan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



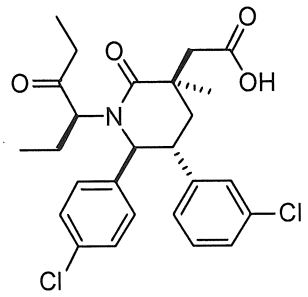
Bước A. (3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-4-hyđroxyhexan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanal (theo Ví dụ 91, Bước

C) và etylmagie bromua như được bộc lộ trong Ví dụ 149, Bước A. Nguyên liệu thô này được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm

Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-4-oxohexan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-4-hyđroxyhexan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 158, Bước A) như được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F.

Bước C. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S)-4-hyđroxyhexan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

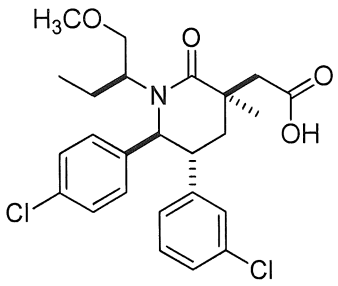
Natri bohyđrua (9mg, 0,24mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-4-oxohexan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic (0,038g, 0,077mmol; Ví dụ 158, Bước B) trong hỗn hợp gồm THF và metanol (theo tỷ lệ 4:1, 5ml) ở 0°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, thêm 2 đương lượng natri bohyđrua được bổ sung vào và khuấy trong 0,5 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa (dung dịch axit xitric 10%) và chiết (2 × EtOAc). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa (dung dịch nước NaCl bão hòa), làm khô ($MgSO_4$), và cô dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (rửa giải: građien rửa giải 10% đến 90% axetonitril, nước, 0,1%TFA) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng phân đoạn rửa giải thứ nhất ở dạng rắn màu trắng sau khi đông khô nhanh.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,55 (t, *J*=7,53 Hz, 3 H) 0,91 (t, *J*=7,34 Hz, 3 H) 1,38 (m, 1 H) 1,44 (s, 3 H) 1,54 (m, 1 H) 1,72 (m, 1 H) 2,00 - 2,25 (m, 3 H) 2,73 - 2,79 (m, 1 H) 2,82 (d, *J*=14,48 Hz, 1 H) 2,92 (d, *J*=14,48 Hz, 1 H) 3,26 (m, 1 H) 3,87 - 3,93 (m, 1 H) 4,43 (d, *J*=10,17 Hz, 1 H) 6,75 (dt, *J*=7,53, 1,52 Hz, 1 H) 6,95 - 7,07 (m,

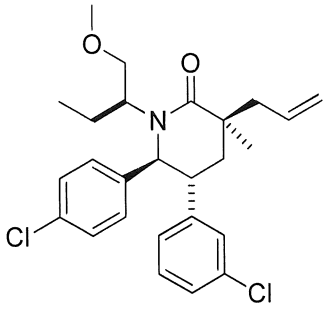
3 H) 7,12 (t, *J*=7,73 Hz, 1 H) 7,17 (m, 1 H) 7,25 - 7,35 (m, 2 H). MS (ESI) 492,2 [M + H]$^+$.

VÍ DỤ 159

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-metoxybutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-metoxybutan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



Dung dịch natri hyđrua 60% (8,96mg, 0,244mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 50mg (0,112mmol) (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 91, Bước B) trong 0,5ml THF ở 0°C. Sau khi được khuấy ở 0°C trong thời gian 30 phút, iođometan (14,01ul, 0,244mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến 25°C, và khuấy trong thời gian 2 giờ nữa cho đến khi hoàn thành. Phản ứng này được dừng bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa, chiết bằng EtOAc (2 x 25ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và dịch lọc được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

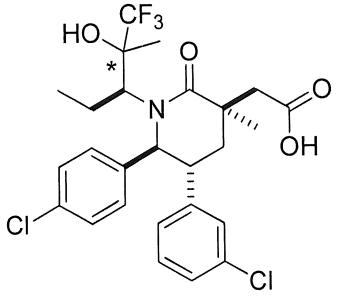
Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-metoxybutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-metoxybutan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 159, Bước A) theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (građien rửa giải: MeCN trong nước với 0,1% TFA) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,50 (t, *J* = 8,0 Hz, 3 H), 1,42 (s, 3 H), 1,50 (m, 1 H), 1,93 (m, 1 H), 2,02 (dd, *J* = 12,0, 4,0 Hz, 1 H), 2,18 (dd, *J* = 12,0, 12,0 Hz, 1 H), 2,71 (d, *J* = 16,0 Hz,1 H), 3,05 (d, *J* = 12,0 Hz, 1 H), 2,90-3,10 (m, 2 H), 3,31 (dd, *J* =8,0, 4,0 Hz, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 3,93 (t, *J* = 12,0 Hz, 1 H), 4,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,01 (d, *J* =8,0 Hz, 2 H), 7,05 (s, 1 H), 7,12 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,26 (d, *J* =8,0 Hz, 2 H); MS (ESI) 478,0 $[M + H]^+$.

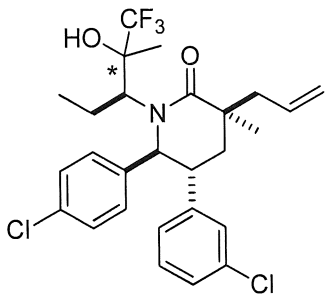
VÍ DỤ 160

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((3S)-1,1,1-triflo-2-hyđroxy-2-metylpentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic



** hóa học lập thể chưa biết*

Bước A. (3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((3S)-1,1,1-triflo-2-hyđroxy-2-metylpentan-3-yl)piperiđin-2-on



** hóa học lập thể chưa biết*

Dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-2-oxopentan-3-yl)piperiđin-2-on (30mg, 0,065 mmo; Ví dụ 149, Bước B) và trimetyl(triflometyl)silan (48,5µl, 0,327mmol) trong THF (0,5ml) được xử lý bằng dung dịch tetrabutylamoni florua 1M trong THF (196µl, 0,196mmol) ở 0°C. Sau khi được khuấy trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: građien rửa giải 10% đến 20% EtOAc/Hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng sản phẩm chính.

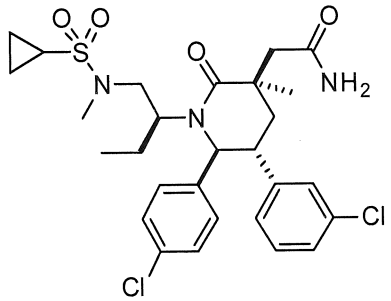
Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((3S)-1,1,1-triflo-2-hyđroxy-2-metylpentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((3S)-1,1,1-triflo-2-hyđroxy-2-metylpentan-3-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 160, Bước A) theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,33 (t, *J* = 8,0 Hz, 3 H), 1,47 (s, 3 H), 1,52 (s, 3 H), 1,70 (m, 1 H), 2,10-2,25 (m, 3 H), 2,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 2,95 (t, *J* = 8,0, 1 H), 3,43 (m, 1H), 4,40 (d, *J* =12,0 Hz, 1 H), 6,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,95 (m, 1 H), 7,08-7,20 (m, 3 H), 7,26-7,40 (m, 3 H); MS (ESI) 545,2 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 161

2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetamit



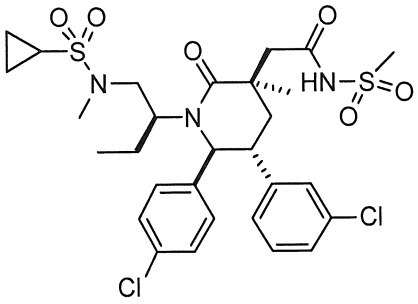
Dung dịch chứa axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (0,055g, 0,095mmol; Ví dụ 141) trong DMF (2,0ml) được xử lý lần lượt bằng HBTU

(0,072g, 0,189mmol), N^1-((etylimino)metylen)-N^3,N^3-đimetylpropan-1,3-điamin hyđroclorua (0,036g, 0,189mmol) và natri hyđrocacbonat (0,016g, 0,189mmol). Cho dung dịch này được khuấy trong 0,5 giờ. 7,0M amoniac trong metanol (0,135ml, 0,946mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước, chiết (2 × EtOAc), và rửa (1 × dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, và 2 × dung dịch nước NaCl bão hòa). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (rửa giải: građien rửa giải 10% đến 90% axetonitril, nước, 0,1%TFA) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng sau khi đông khô nhanh.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,52 (t, *J*=7,53 Hz, 3 H) 0,97 - 1,07 (m, 2 H) 1,18 - 1,25 (m, 2 H) 1,47 (s, 3 H) 1,59-1,62 (m, 1 H) 1,84 - 2,06 (m, 2 H) 2,33 (ddd, *J*=8,02, 4,79, 3,23 Hz, 1 H) 2,43 (t, *J*=13,8 Hz, 1 H) 2,65 - 2,80 (m, 2 H) 2,81 - 2,95 (m, 5 H) 3,17 (ddd, *J*=13,74, 10,91, 2,93 Hz, 1 H) 4,80 (d, *J*=10,76 Hz, 1 H) 6,78 (br. s., 1 H) 6,86 - 6,90 (m, 1 H) 6,97 - 7,01 (m, 1 H) 7,10 - 7,15 (m, 2 H) 7,24 (d, *J*=7,82 Hz, 4 H) 7,42 (br. s., 1 H); Phổ khối (ESI) m/z = 580,2 (M+1).

VÍ DỤ 162

2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)-N-(metylsulfonyl)axetamit



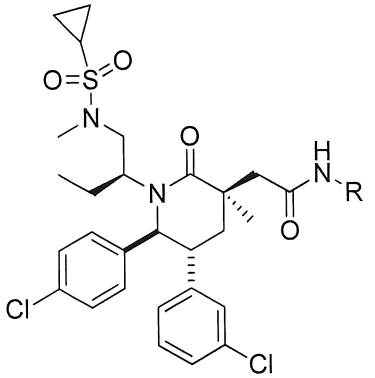
Dung dịch chứa axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (0,045g, 0,077mmol) (theo Ví dụ 141) trong THF (2,0ml) được xử lý lần lượt bằng metansulfonamit (0,029g, 0,310mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,050g, 0,387mmol) và 1,1'-carbonyldiimiđazol (0,050g, 0,310mmol). Hỗn hợp này được làm tăng nhiệt độ để hồi lưu trong thời gian 48 giờ, được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên $MgSO_4$, lọc

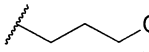
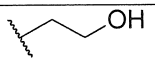
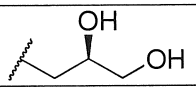
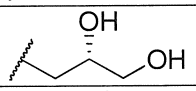
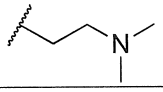
và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (rửa giải: gradien rửa giải 10% đến 90% axetonitril, nước, 0,1%TFA) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng sau khi đông khô nhanh.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,52 (t, *J*=7,53 Hz, 3 H) 0,96 - 1,08 (m, 2 H) 1,15 - 1,28 (m, 2 H) 1,50 (s, 3 H) 1,61 (ddd, *J*=14,33, 7,68, 3,62 Hz, 1 H) 1,92 (dd, *J*=13,69, 2,93 Hz, 1 H) 1,96 - 2,10 (m, 1 H) 2,34 (tt, *J*=8,02, 4,79 Hz, 1 H) 2,49 (t, *J*=13,89 Hz, 1 H) 2,65 (d, *J*=14,87 Hz, 1 H) 2,73 (dd, *J*=14,48, 2,35 Hz, 1 H) 2,87 (s, 3 H) 2,98 - 3,08 (m, 2 H) 3,32 (s, 3 H) 4,79 (d, *J*=10,56 Hz, 1 H) 6,84 - 6,90 (m, 1 H) 6,94 - 7,07 (m, 1 H) 7,08 - 7,16 (m, 2 H) 7,19 - 7,32 (m, 4 H)

Các hợp chất theo các Ví dụ 163 đến 170 được điều chế từ axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (theo Ví dụ 141) bằng cách áp dụng quy trình chung dưới đây bằng cách sử dụng amin thích hợp, trừ khi được chỉ rõ theo cách khác.

Hỗn hợp gồm axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (0,020g, 0,034mmol; Ví dụ 141), amin tương ứng (1,2 đương lượng), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (3,3 đương lượng) và (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yloxy)tripyroliđin-1-ylphosphoni hexaflophosphat (V) (1,05 đương lượng) trong 2ml DCM được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo (40% đến 90% nước/axetonitril gradien với 0,1% TFA). Sau đó, các phân đoạn mong muốn được gom và cô để tạo ra sản phẩm tinh khiết.



Ví dụ	R	Amin được sử dụng
163		3-Aminopropan-1-ol
164		2-Aminoetanol
165		Hyđroxylamin
166		O-Metylhyđroxylamin
167		(R)-3-Aminopropan-1,2-điol
168		(S)-3-Aminopropan-1,2-điol
169		Mononatri xyanamit
170		N^1,N^1-đimetyletan-1,2-điamin

VÍ DỤ 163

2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropa-nsulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)-N-(3-hyđroxypropyl)axetamit

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δppm 0,54 (t, J=7,63 Hz, 3 H), 1,00-1,19 (m, 4 H), 1,39 (s, 3 H), 1,65-2,13 (m, 5 H), 2,25-2,36 (m, 1H), 2,48- 2,61 (m, 2 H), 2,81-2,95 (m, 6 H), 3,25-3,43 (m, 3 H), 3,61 (t, J=6,26 Hz, 1 H), 4,13-4,26 (br, 1H), 4,44 (s, 1 H), 4,82 (d, J=10,76 Hz, 1 H), 6,97-7,07 (m, 2 H), 7,11 - 7,22 (m, 4 H), 7,27-7,347(m, 2 H). Phổ khối (ESI) m/z = 638,2 (M+1).

VÍ DỤ 164

2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropa-nsulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)-N-(2-hyđroxyetyl)axetamit

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δppm 0,51 (t, J=7,53 Hz, 3 H), 0,95-1,15(m, 4H), 1,38 (s, 3H), 1,60-1,74 (m, 1 H), 1,79-1,92 (m, 1 H), 2,02 – 2,11 (m, 1 H), 2,22- 2,33 (m, 1 H), 2,49-2,58(m, 2H), 2,78- 2,93 (m, 6 H), 3,37 - 3,39 (m, 2 H), 3,53-3,64 (m, 2 H), 4,10-4,24 (m, 1 H), 4,39-4,49 (m, 1 H), 4,79 (d, J=10,76 Hz, 1H), 6,95-7,05 (m, 2 H), 7,10-7,21 (m, 4 H), 7,24- 7,32 (m, 2 H). Phổ khối (ESI) m/z = 624,4 (M+1).

VÍ DỤ 165

2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropa-nsulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)-N-hyđroxyaxetamit

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δppm 0,53 (t, *J*=7,53 Hz, 3 H), 1,00 - 1,16 (m, 4 H), 1,38 (s, 3 H), 1,70 (ddd, *J*=14,23, 7,78, 4,21 Hz, 1 H), 1,88 (ddd, *J*=14,28, 8,51, 7,34 Hz, 1 H), 2,09 - 2,16 (m, 1 H), 2,17-2,22 (m, 1H), 2,24 - 2,39 (m, 2 H), 2,52 - 2,60 (m, 1 H), 2,77 - 2,88 (m, 2 H), 2,92 (s, 3 H), 3,37 - 3,44 (m, 1 H), 4,20 (br 1 H), 4,82 (d, *J*=10,76 Hz, 1 H), 7,01 - 7,09 (m, 2 H), 7,13 - 7,22 (m, 4 H), 7,30 (d, *J*=8,02 Hz, 2 H). Phổ khối (ESI) m/z = 618 (M+1).

VÍ DỤ 166

2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)-N-metoxyaxetamit

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,50 (t, *J*=7,53 Hz, 3 H), 0,96 - 1,07 (m, 2 H), 1,17 - 1,28 (m, 2 H), 1,43 (s, 3 H), 1,55-1,65 (m, 1 H), 1,87 - 2,00 (m, 1H), 2,07 - 2,13 (dd, *J*=13,79, 2,64 Hz, 1 H), 2,28 - 2,42 (m, 2 H), 2,63-2,77 (m, 3 H), 2,88 (br, 4 H), 3,26 (ddd, *J*=13,89, 10,66, 3,03 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,25 (br, 1 H), 4,77 (d, *J*=10,76 Hz, 1 H), 6,88 -6,92 (m, 1 H), 6,99- 7,05 (m, 2 H), 7,10 - 7,14 (m, 2 H), 7,18 - 7,30 (m, 3 H). Phổ khối (ESI) m/z = 632 (M+1).

VÍ DỤ 167

2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)-N-((R)-2,3-đihyđroxypropyl)axetamit

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,51 (t, *J*=6,6 Hz, 3 H), 1,01 (t, *J*=8,3 Hz, 2H), 1,21 (br. s., 2H), 1,40 - 1,48 (m, 3 H), 1,58 (dd, *J*=7,8, 3,9Hz, 1 H), 1,81 - 1,99 (m, 2 H), 2,28 - 2,36 (m, 1 H), 2,37 - 2,49 (m, 1 H), 2,52 - 2,64 (m, 1 H,), 2,67 - 2,77 (m, 1 H), 2,84 (br. s., 2 H), 2,88 (s, 4 H), 2,90 - 3,05 (m, 7 H), 3,11 - 3,23 (m, 2 H), 3,47 (br. s., 2 H), 3,55 - 3,72 (m, 2 H), 3,89 (br. s., 1H), 4,25 (br. s., 1 H), 4,76 (d, *J*=10,3 Hz, 1 H), 6,85 - 6,92 (m, 1 H) 6,98 (br. s., 2 H), 7,00 - 7,06 (m, 1 H), 7,13 (br. s., 3 H), 7,20 - 7,26 (m, 2 H).

VÍ DỤ 168

2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)-N-((S)-2,3-đihyđroxypropyl)axetamit

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,43 - 0,58 (m, 3 H), 1,01 (t, *J*=7,6 Hz, 2 H), 1,16 - 1,24 (m, 2 H), 1,41 - 1,45 (m, 1 H), 1,45 - 1,49 (m, 2 H), 1,49 (s, 1 H), 1,54 -

1,66 (m,1 H), 1,79 - 1,95 (m, 2 H), 2,28 - 2,36 (m, 1 H), 2,38 - 2,49 (m, 1 H), 2,55 (d, *J*=13,7 Hz, 1 H), 2,72 (s, 5 H), 2,74 (s, 4 H,), 2,84 (d, *J*=13,2 Hz, 2 H), 2,88 (s, 3 H), 3,11 - 3,25 (m, 2 H), 3,28 - 3,39 (m, 1 H), 3,51 -3,59 (m, 1 H), 3,59 - 3,76 (m, 2 H), 3,92 (br. s., 1 H), 4,18 - 4,31 (m, 1 H), 4,70 - 4,81 (m, 1 H), 6,90 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H) 6,92 - 7,01 (m, 2 H,), 7,10 - 7,16 (m, 2 H), 7,20 - 7,26 (m, 2 H).

VÍ DỤ 169

2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)-N-xyanoaxetamit

Hỗn hợp gồm axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (0,030g, 0,052mmol; Ví dụ 141), N,N'-đixyclohexylcarbođiimit (10,64mg, 0,052mmol) và N-hyđroxysucxinimit (5,94mg, 0,052mmol) trong 3ml THF được khuấy trong khi làm nguội bằng bể nước đá trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và dịch lọc được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa mononatri xyanamit (10,90mg, 0,170mmol) trong 2ml nước ở nhiệt độ của bể nước đá. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Các dung môi được loại bỏ và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo (građien nước/axetonitril 40% đến 90% với 0,1% TFA). Sau đó, các phân đoạn mong muốn được gom và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,52 (t, *J*=7,6 Hz, 3 H), 0,98 - 1,10 (m, 2 H), 1,17 -1,30 (m, 2 H), 1,49 - 1,53 (m, 3 H), 1,54 - 1,61 (m, 1 H), 1,91 - 2,03 (m, 1 H), 2,35 (tt, *J*=8,0, 4,7 Hz, 1 H), 2,56 (t, *J*=13,8 Hz , 1 H), 2,60 - 2,66 (m, 1 H), 2,71 - 2,77 (m, 1 H), 2,80 - 2,87 (m, 1 H), 2,87 - 2,91 (m, 3 H), 2,91 - 3,01 (m, 1 H), 3,18 (d, *J*=16,1 Hz, 1 H), 4,19 - 4,32 (m, 1 H), 4,79 (d, *J*=10,8 Hz, 1 H), 6,84 (dt, *J*=7,1, 1,6 Hz, 1 H), 6,92 - 6,96 (m, 1 H), 7,11 - 7,18 (m, 2 H), 11,77 (br. s., 1 H).

VÍ DỤ 170

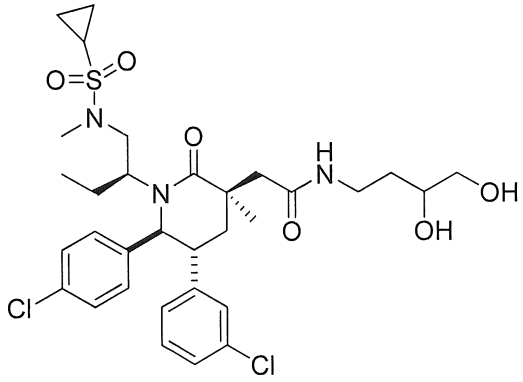
2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)-N-(2-(đimetylamino)etyl)axetamit

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) □ ppm 0,52 (t, *J*=7,53 Hz, 3 H), 1,01 - 1,21 (m, 4 H), 1,47 (s, 3 H) 1,62 - 1,85 (m, 2 H), 1,90 (dd, *J*=13,50, 3,13 Hz, 1H), 2,42 (t, *J*=13,69

Hz, 1 H), 2,51 - 2,62 (m, 2 H), 2,80 - 2,91 (m, 3 H, 2,93 (s, 3 H), 3,03 (s, 6 H), 3,38 - 3,50 (m, 2 H), 3,29 – 3,39 (m, 2H), 3,84 (ddd, *J*=15,01, 7,38, 4,79 Hz, 1 H), 4,21 (dd, *J*=13,89, 10,56 Hz, 1 H), 4,80 (d, *J*=10,76 Hz, 1 H), 7,00 - 7,12 (m, 2 H) 7,15 - 7,25 (m, 4 H) 7,33 (d, *J*=6,85 Hz, 2 H). Phổ khối (ESI) m/z = 651,2 (M+1).

VÍ DỤ 171

2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)-N-(3,4-đihyđroxybutyl)axetamit

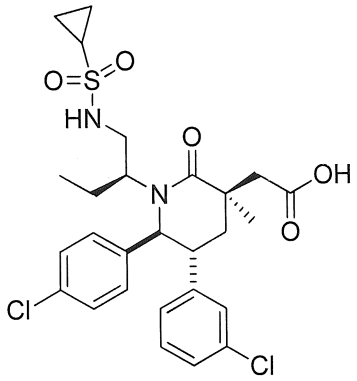


Osmi(VIII) oxit (0,030ml, 2,363µmol), tiếp theo 4-metylmorpholin-4-oxit (8,31mg, 0,071mmol), được bổ sung vào dung dịch chứa N-(but-3-enyl)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetamit (0,030g, 0,047mmol; Ví dụ 170) trong 1ml THF/H_2O (theo tỷ lệ 4:1). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Các dung môi được loại bỏ và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo (građien nước/axetonitril 40% đến 90% với 0,1% TFA). Sau đó, các phân đoạn mong muốn được gom và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δppm 0,51 (t, 3 H), 1,00 (t, *J*=7,24 Hz, 2 H), 1,21 (d, *J*=4,11 Hz, 2 H), 1,42 (br. s., 3 H), 1,61 (br. s., 2 H), 1,75-2,10 (m, 2 H) 2,26 - 2,44 (m, 2 H) 2,52 - 2,80 (m, 7 H) 2,88 (s, 3 H), 3,21 (br. s., 2 H), 3,45 - 3,85 (m, 4 H), 4,23 (br. s., 1 H), 4,76 (d, *J*=10,56 Hz, 1 H), 6,90 (br. s., 1 H), 6,95 - 7,04 (m, 2 H), 7,07 - 7,15 (m, 3 H) 7,23 (d, *J*=7,04 Hz, 2 H). Phổ khối (ESI) m/z = 668 (M+1).

VÍ DỤ 172

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(xyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

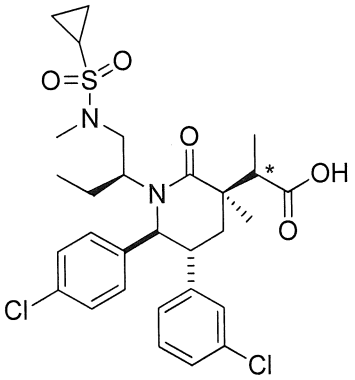


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 129, bằng cách sử dụng lượng tương đương của xyclopropansulfonyl clorua thay cho metansulfonyl clorua ở bước C. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (rửa giải: građien rửa giải 10% đến 90% axetonitril, nước, 0,1%TFA) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng sau khi đông khô nhanh các phân đoạn gom được.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,54 (t, *J*=7,53 Hz, 3 H) 0,92 - 1,08 (m, 2 H) 1,08 - 1,23 (m, 2 H) 1,39 - 1,64 (m, 4 H) 1,77 - 1,92 (m, 1 H) 1,96 - 2,07 (m, 1 H) 2,28 - 2,49 (m, 2 H) 2,77 (d, *J*=14,28 Hz, 1 H) 2,92 (d, *J*=14,09 Hz, 1 H) 3,01 - 3,28 (m, 3 H) 3,61 (m, 1 H) 4,76 (d, *J*=10,56 Hz, 1 H) 6,78 - 6,90 (m, 1 H) 6,90 - 7,18 (m, 5 H) 7,23 (m, 2 H).

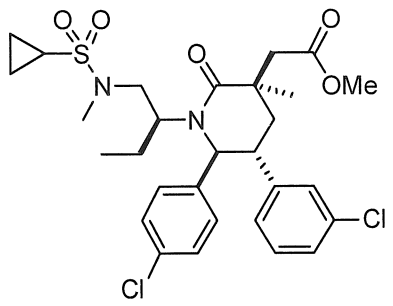
VÍ DỤ 173

Axit (S)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxy-clopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)propanoic



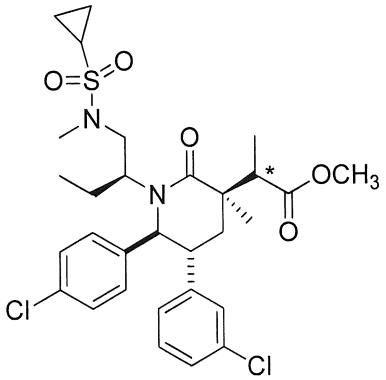
** hóa học lập thể không được thiết lập*

Bước A. Metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat



Dung dịch (trimetylsilyl)điazometan 2,0M trong đietyl ete (0,095ml, 0,189mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (0,055g, 0,095mmol; Ví dụ 141) trong 1ml MeOH và 4ml benzen ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ và sau đó được cô. Nguyên liệu thô này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (rửa giải: građien rửa giải 10% đến 90% axetonitril, nước, 0,1%TFA) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bột màu trắng sau khi đông khô nhanh các phân đoạn gom được được tạo vốn.

Bước B. (S)-Metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)propanoat



** hóa học lập thể không được thiết lập*

LDA 2,0M trong THF (0,037ml, 0,074mmol) ở -78°C được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat (0,040g, 0,067mmol) từ Bước A nêu trên và HMPA (0,012ml, 0,067mmol) trong THF khan (1ml). Hỗn hợp này được để khuấy trong 0,5 giờ ở -78°C. Sau đó, iođometan

(0,057ml, 0,913mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc. Các chất hữu cơ được gom, rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô ($MgSO_4$), lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra dầu màu vàng. Hợp chất này được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

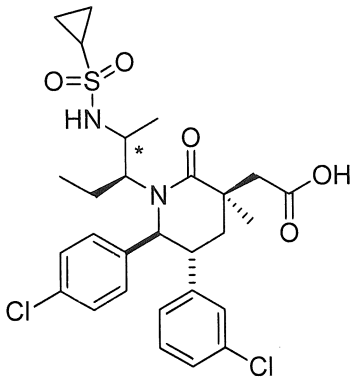
Bước C. Axit S)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)propanoic

Lithi hyđroxit (8,02mg, 0,335mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxycl-opropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)propanoat (0,041g, 0,067mmol) thu được theo bước B nêu trên trong MeOH/THF/H_2O (1ml/1ml/2ml). Hỗn hợp này được làm tăng nhiệt độ đến 60°C trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng dung dịch HCl 1N và chiết bằng EtOAc (×2). Các chất hữu cơ được gom, rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô ($MgSO_4$), lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra màng không màu. Nguyên liệu thô này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (rửa giải: građien rửa giải 10% đến 90% axetonitril, nước, 0,1%TFA) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là pic rửa giải ra đầu tiên.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,52 (t, *J*=7,53 Hz, 3 H) 0,97 - 1,06 (m, 2 H) 1,20 - 1,26 (m, 2 H) 1,41 (s, 3 H) 1,43 - 1,51 (m, 3 H) 1,57 - 1,70 (m, 1 H) 1,88 - 2,04 (m, 2 H) 2,26 - 2,38 (m, 2 H) 2,78 - 2,97 (m, 5 H) 3,13 (q, *J*=7,11 Hz, 1 H) 3,32 (ddd, *J*=13,55, 10,51, 3,13 Hz, 1 H) 4,86 (d, *J*=10,56 Hz, 1 H) 6,88 - 7,03 (m, 3 H) 7,10 - 7,16 (m, 2 H) 7,24 (m, 3 H).

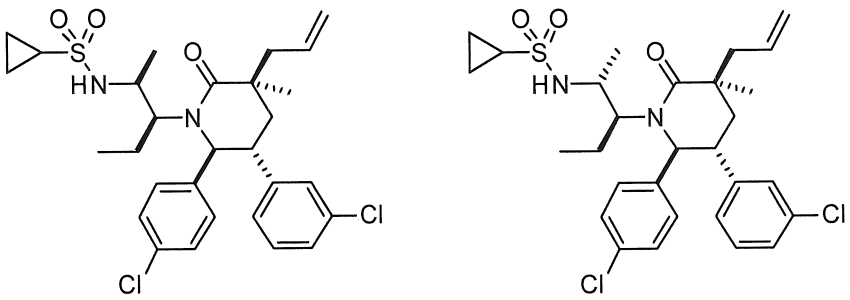
VÍ DỤ 174

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S)-2-(xyclopropansulfonam-iđo)pentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (chất đồng phân 1)



** hóa học lập thể không được thiết lập*

Bước A. N-((2S,3S)-3-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)pentan-2-yl)xyclopropansulfonamit và N-((2R,3S)-3-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)pentan-2-yl)xyclopropansulfonamit



Xyanometylentri-n-butylphosphoran (0,093ml, 0,345mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S)-2-hyđroxypentan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (0,053g, 0,115mmol; hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể; Ví dụ 149, Bước A) và xyclopropansulfonamit (0,042g, 0,345mmol) trong toluen (2ml) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển argon, mà sau đó dung dịch này được khuấy ở 110°C trong 2 ngày. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được tôi (NH_4Cl bão hòa), chiết (3 × EtOAc) và các chiết phẩm kết hợp được rửa (2 × nước và 1 × dung dịch nước NaCl bão hòa). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (rửa giải: građien rửa giải 10% đến 90% axetonitril, nước, 0,1%TFA) để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hai phân đoạn riêng rẽ.

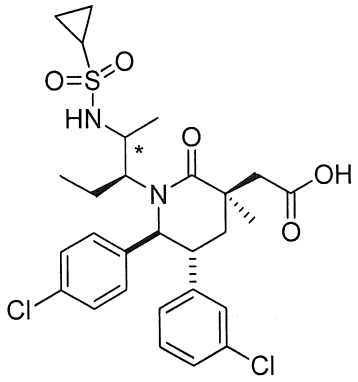
Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2S,3S)-2-(xyclopropansulfonamiđo)pentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ N-((S)-3-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)pentan-2-yl)xyclopropansulfonamit (theo Ví dụ 174, Bước A, chất đồng phân rửa giải nhanh hơn) theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,67 (t, *J*=7,43 Hz, 3 H) 0,92 - 1,04 (m, 2 H) 1,04 - 1,19 (m, 2 H) 1,22 (d, *J*=6,85 Hz, 3 H) 1,50 (s, 3 H) 1,79 - 1,93 (m, 1 H) 1,96 - 2,09 (m, 2 H) 2,28 - 2,42 (m, 2 H) 2,77 (d, *J*=13,89 Hz, 1 H) 2,92-2,96 (m, 2 H) 3,14 - 3,31 (m, 1 H) 4,54 (d, *J*=10,37 Hz, 1 H) 6,80 (m, 1 H) 6,91 - 7,19 (m, 5 H) 7,21 - 7,27 (m, 2 H)

VÍ DỤ 175

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S)-2-(xyclopropansulfonamiđo)pentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (chất đồng phân 2)



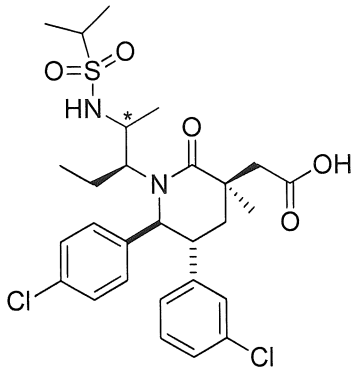
** hóa học lập thể không được thiết lập*

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ N-((3S)-3-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)pentan-2-yl)xyclopropansulfonamit (theo Ví dụ 174, Bước A, chất đồng phân rửa giải chậm hơn) theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,45 - 0,53 (m, 3 H) 0,97 - 1,12 (m, 2 H) 1,18 (m, 1 H) 1,23 - 1,32 (m, 5 H) 1,52 (s, 3 H) 1,70(m, 1 H) 1,92 (m, 2 H) 2,40 - 2,54 (m, 2 H) 2,74 (d, *J*=15,06 Hz, 1 H) 3,02 (d, *J*=15,06 Hz, 1 H) 3,14 (m, 1 H) 4,85 (d, *J*=10,56 Hz, 1 H) 6,84 (m, 1 H) 6,99 (m, 1 H) 7,08 - 7,17 (m, 2 H) 7,25 (m, 4 H)

VÍ DỤ 176

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((3S)-2-(1-metyletyls-ulfonamiđo)pentan-3-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



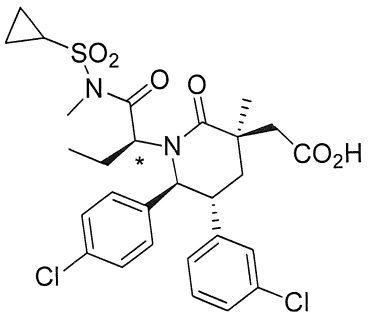
** hóa học lập thể không được thiết lập*

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S)-2-hyđroxypentan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể; Ví dụ 149, Bước A) và propan-2-sulfonamit theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 174.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,47 (t, *J*=7,83 Hz, 3 H) 1,20 (d, *J*=6,85 Hz, 3 H) 1,41 (dd, *J*=14,87, 6,85 Hz, 6 H) 1,51 - 1,60 (s, 3 H) 1,60 - 1,73 (m, 1 H) 1,80 - 2,00 (m, 2 H) 2,50 (t, *J*=13,89 Hz, 1 H) 2,72 - 2,81 (d, *J*=14,67 Hz, 1 H) 2,97 (d, *J*=14,67 Hz, 1 H) 3,07 - 3,23 (m, 2 H) 4,85 (d, *J*=10,96 Hz, 1 H) 6,87 (m, 1 H) 6,97 - 7,07 (m, 1 H) 7,07 - 7,19 (m, 2 H) 7,19 - 7,33 (m, 4 H).

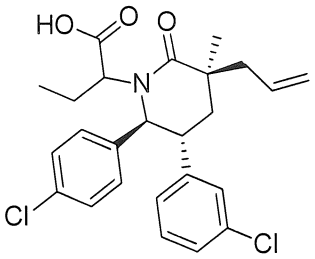
VÍ DỤ 177

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclo-propansulfonamiđo)-1-oxobutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



** hóa học lập thể chưa được xác nhận*

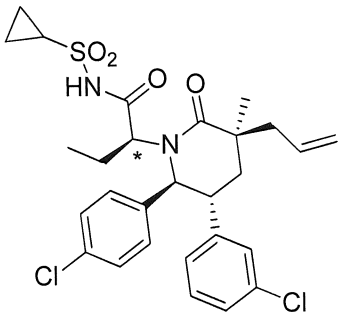
Bước A. Axit 2-((3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoic



Natri hyđroxit (506mg, 12,65mmol) trong nước (5ml) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa metyl 2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoat (200mg, 0,42mmol; Ví dụ 91, Bước A) trong THF (5ml) và phản ứng được đun nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian khoảng 12 giờ. Sau khoảng thời gian này, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và phân bố giữa EtOAc (80ml) và dung dịch HCl 1,0M (20ml). Lớp trong nước đã tách được chiết bằng EtOAc (30ml) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và dịch lọc được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

Phổ khối (ESI) m/z = 460,0 (M+1).

Bước B. (S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-N-(xyclopropylsulfonyl)butanamit

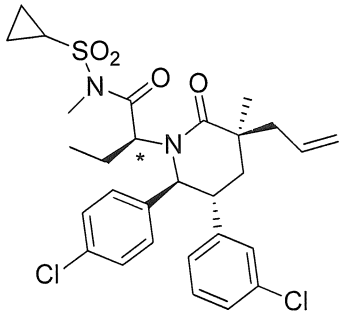


** hóa học lập thể chưa được xác nhận*

Bromotripyroliđin-1-ylphosphoni hexaflophosphat (V) (354mg, 0,76mmol) và N,N-đi isopropyletylamin (0,11ml, 0,61mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa axit 2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoic (140mg, 0,304mmol; Ví dụ 177, Bước A) trong DMF (2ml) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khoảng thời gian này, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa EtOAc (60ml) và dung dịch nước LiCl 1,0M (20ml). Lớp hữu cơ đã phân tách được làm khô trên $MgSO_4$, lọc

và làm bay hơi trong chân không. Sắc ký cột (SiO_2, hexans:EtOAc, theo tỷ lệ nằm trong khoảng 1:0 đến 1:1) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. Phổ khối (ESI) m/z = 563,0 (M+1).

Bước C. (S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-N-(xyclopropylsulfonyl)-N-metylbutanamit



** hóa học lập thể chưa được xác nhận*

Kali cacbonat (2,9mg, 0,021mmol) và iođometan (1,1µl, 0,017mmol) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa (S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-N-(xyclopropylsulfonyl)butanamit (8mg, 0,014mmol; Ví dụ 177, Bước B) trong DMF (1,0ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ. Sau khoảng thời gian này, thêm iođometan (1,1µl, 0,017mmol) và kali cacbonat (2,9 mg, 0,021mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 60 giờ. Sau khoảng thời gian này, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa EtOAc (20ml) và dung dịch LiCl 1,0M (5ml). Lớp hữu cơ đã phân tách được rửa bằng dung dịch LiCl 1,0M (5ml), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Phổ khối (ESI) m/z = 577,0 (M+1).

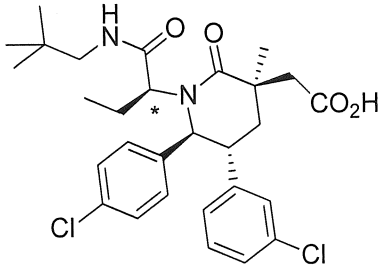
Bước D. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)-1-oxobutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-N-(xyclopropylsulfonyl)-N-metylbutanamit (theo Ví dụ 177, Bước C) theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,30 (2 H, d, *J*=8,4 Hz), 7,15 - 7,25 (4 H, m), 6,94 (2 H, d, *J*=7,6 Hz), 4,79 - 4,93 (2 H, m), 3,31 (3 H, s), 3,08 - 3,17 (1 H, m), 2,92 (1 H, d, *J*=15,1 Hz), 2,70 (1 H, d, *J*=14,7 Hz), 2,08 - 2,19 (2 H, m), 1,72 (2 H, t, *J*=7,5 Hz), 0,92 - 1,39 (8 H, m), 0,84 - 0,91 (3 H, m). Phổ khối (ESI) m/z = 595,0 (M+1).

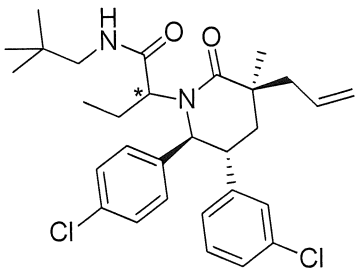
VÍ DỤ 178

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(neopentylamino)-1-oxobutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



** hóa học lập thể chưa được xác nhận*

Bước A. Axit 2-((3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoic



** hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể*

HATU (109mg, 0,287mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa axit 2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanoic (110mg, 0,24mmol; Ví dụ 177, Bước A hoặc Ví dụ 1, Bước F) và DIEA (0,050ml, 0,287mmol) trong DMF khô (1195µl) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0° trong thời gian 5 phút, tiếp theo bổ sung 2 đương lượng neopentyl amin (55,9µl, 0,478mmol; do TCI America cung cấp) vào. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 10 phút cho đến khi phản ứng hoàn thành theo phân tích LCMS, sau đó được lọc. Bước tinh chế dung dịch theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột C18 OBD 10µm điều chế Sunfire™ (do Waters, Milford, MA cung

cấp), građien rửa giải 70% đến 100% MeCN trong nước trong khoảng thời gian 35 phút, khi cả hai dung môi chứa 0,1% TFA) tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp epime.

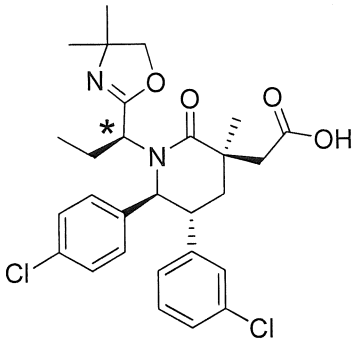
Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(neopentylamino)-1-oxobutan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục thu được từ 2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-N-neopentylbutanamit (88mg, 0,166mmol) (theo Ví dụ 178, Bước A) theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F, tiếp theo là bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo (dung môi rửa giải: 55% MeCN/nước (0,1% TFA), tách rửa đồng dung môi) bằng cách sử dụng cột Sunfire C18 OBD, 10uM, (30 x 150mm), do Waters Corp (Milford, MA) cung cấp.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,79 (t, *J*=7,46 Hz, 3 H), 0,93 (s, 9 H), 1,26 (s, 2 H), 1,43 (s, 3 H), 1,78 (dquin, *J*=14,38, 7,29, 7,29, 7,29, 7,29 Hz, 1 H), 2,08 - 2,23 (m, 3 H), 2,81 (dd, *J*=13,20, 5,14 Hz, 1 H), 2,88 (s, 2 H), 3,09 (dd, *J*=13,20, 6,60 Hz, 1 H), 3,17 (ddd, *J*=12,78, 9,72, 3,67 Hz, 1 H), 3,92 (t, *J*=7,34 Hz, 1 H), 4,63 (d, *J*=9,78 Hz, 1 H), 6,75 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H), 6,94 - 7,00 (m, 3 H), 7,10 (t, *J*=7,70 Hz, 2 H), 7,13 - 7,24 (m, 3 H). Phổ khối (ESI) m/z = 547 (M+1).

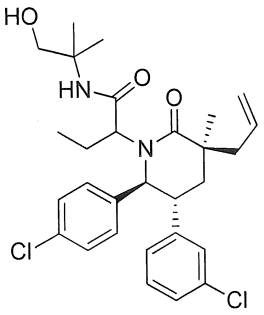
VÍ DỤ 179

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(4,4-đimetyl-4,5-đihyđrooxazol-2-yl)propyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



** hóa học lập thể chưa được xác nhận*

Bước A. 2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-N-(1-hyđroxy-2-metylpropan-2-yl)butanamit

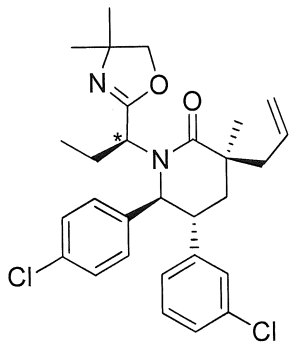


** hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể*

1,2 đương lượng HATU (76mg, 0,201mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-N-(1-

hyđroxy-2-metylpropan-2-yl)butanamit (theo Ví dụ 177, Bước A) và 5 đương lượng 2-amino-2-metylpropan-1-ol (80µl, 0,836mmol; do Sigma-Aldrich cung cấp) trong DMF (1672µl) ở 0°C. Dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ, tại thời điểm đó phản ứng được xem là hoàn thành theo phân tích LCMS. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (50ml) và rửa bằng $NaHCO_3$ (20ml), dung dịch HCl 1N, và nước. Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô để tạo ra nguyên liệu thô này làm dung dịch trong (DMF còn sót lại). Sản phẩm được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Bước B. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(4,4-đimetyl-4,5-đihyđrooxazol-2-yl)propyl)-3-metylpiperiđin-2-on



** hóa học lập thể chưa được xác nhận*

3 đương lượng đietylamino lưu huỳnh triflorua (26,5µl, 0,201mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch lạnh (-78°C) chứa 2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-N-(1-hyđroxy-2-metylpropan-2-yl)butanamit (89mg, 0,167mmol; Ví dụ 179, Bước A: hỗn hợp epime) trong DCM

(1674µl). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -78°C trong 20 phút. Sau đó, K_2CO_3 khan (1,5 đương lượng) được bổ sung vào một lần và hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, và hỗn hợp hai pha này được chiết bằng EtOAc x 2. Các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: 0% đến 20% etyl axetat/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,76 (t, *J*=7,46 Hz, 3 H), 1,08 (s, 3 H), 1,15 (s, 3 H), 1,24 (s, 3 H), 1,67 (s, 1 H), 1,82 (dt, *J*=14,43, 7,21 Hz, 1 H), 1,89 - 1,96 (m, 1 H), 2,00 - 2,11 (m, 1 H), 2,21 (dt, *J*=14,31, 7,27 Hz, 1 H), 2,61 (d, *J*=7,58 Hz, 2 H), 3,21 (ddd, *J*=13,14, 10,09, 3,18 Hz, 1 H), 3,64 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H), 3,90 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H), 4,12 (t, *J*=6,85 Hz, 1 H), 4,54 (d, *J*=10,27 Hz, 1 H), 5,16 (s, 1 H), 5,18 (d, *J*=3,18 Hz, 1 H), 5,81 - 5,93 (m, 1 H), 6,75 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H), 7,00 (s, 3 H), 7,10 (t, *J*=7,70 Hz, 1 H), 7,15 (d, *J*=8,07 Hz, 1 H), 7,20 (d, *J*=8,31 Hz, 2 H). Phổ khối (ESI) m/z = 513 (M+1).

Rửa giải tiếp tạo ra epime còn lại: (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((R)-1-(4,4-đimetyl-4,5-đihyđrooxazol-2-yl)propyl)-3-metylpiperiđin-2-on.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,96 (t, *J*=7,46 Hz, 3 H), 1,19 (s, 3 H), 1,27 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,65 (br. s., 1 H), 1,86 - 2,06 (m, 4 H), 2,60 (qd, *J*=14,06, 7,70 Hz, 2 H), 3,20 (ddd, *J*=13,27, 10,09, 3,30 Hz, 1 H), 3,79 - 3,89 (m, 2 H), 3,89 - 3,95 (m, 1 H), 4,49 (d, *J*=10,03 Hz, 1 H), 5,15 (s, 1 H), 5,18 (d, *J*=3,91 Hz, 1 H), 5,82 - 5,95 (m, 1 H), 6,72 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H), 6,97 (t, *J*=1,83 Hz, 1 H), 7,08 - 7,13 (m, 1 H), 7,13 - 7,23 (m, 3 H). Phổ khối (ESI) m/z = 513 (M+1).

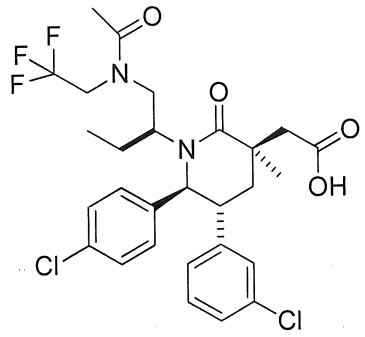
Bước C. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(4,4-đimetyl-4,5-đihyđrooxazol-2-yl)propyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục thu được từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(4,4-đimetyl-4,5-đihyđrooxazol-2-yl)propyl)-3-metylpiperiđin-2-on (53mg, 0,103mmol; Ví dụ 179, Bước B) theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F.

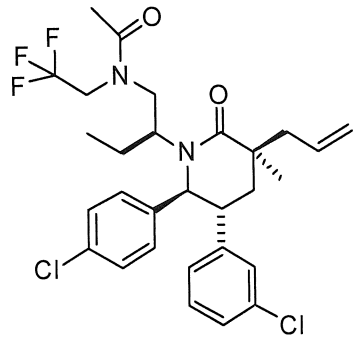
^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,74 (t, *J*=7,46 Hz, 3 H) 1,08 (s, 3 H) 1,14 (s, 3 H) 1,41 (s, 3 H) 1,74 (dt, *J*=14,31, 7,03 Hz, 1 H) 2,04 - 2,12 (m, 1 H) 2,12 - 2,30 (m, 2 H) 2,76 (d, *J*=14,43 Hz, 1 H) 2,88 (d, *J*=14,18 Hz, 1 H) 3,24 (ddd, *J*=12,59, 9,66, 3,18 Hz, 1 H) 3,66 (d, *J*=8,07 Hz, 1 H) 3,88 (d, *J*=8,07 Hz, 1 H) 4,16 (t, *J*=6,72 Hz, 1 H) 4,60 (d, *J*=9,78 Hz, 1 H) 6,78 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H) 6,99 - 7,06 (m, 2 H) 7,10 (t, *J*=7,82 Hz, 2 H) 7,14 - 7,18 (m, 1 H) 7,22 (d, *J*=8,31 Hz, 2 H). Phổ khối (ESI) m/z = 531 (M+1).

VÍ DỤ 180

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(N-(2,2,2-trifloetyl)axetamiđo)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic



Bước A. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)-N-(2,2,2-trifloetyl)axetamit



Hợp chất nêu ở đề mục thu được bằng cách axetyl hóa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-((2,2,2-trifloetyl)amino)butan-2-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 147, Bước A) theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 28, Bước C.

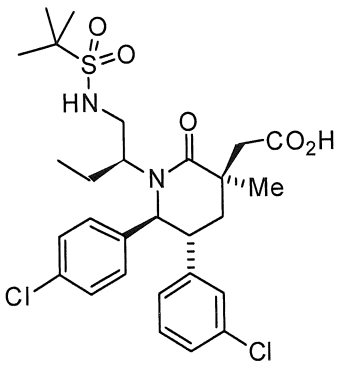
Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(N-(2,2,2-trifloetyl)axetamiđo)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục thu được từ N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)-N-(2,2,2-trifloetyl)axetamit (theo Ví dụ 180, Bước A) theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F.

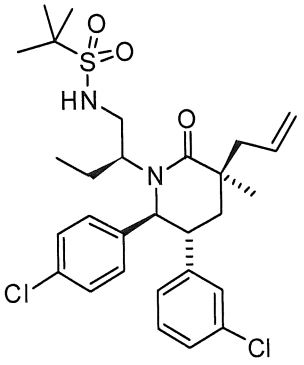
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,52 (t, *J* = 8,0 Hz, 3 H), 1,50 (s, 3 H), 1,61 (m, 1 H), 1,87 (m, 1 H), 1,90-2,40 (m, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 2,77 (d, *J* = 16,0 Hz, 1 H), 3,00 (d, *J* = 16,0 Hz, 1 H), 3,10-3,30 (m, 2 H), 3,43 (m, 1H), 3,85-4,05 (m, 3 H), 4,40 (d, *J* =8,0 Hz, 1 H), 6,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 7,01 (m, 2 H), 7,05-7,20 (m, 2 H), 7,25 (d, J =8,0 Hz, 2 H).

VÍ DỤ 181

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(1,1-đimetyletylsulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)-2-metylpropan-2-sulfonamit



202,6mg (0,454mmol) (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 91, Bước B) và 2-metylpropan-2-sulfonamit (130mg, 0,948mmol, do Oakwood cung cấp) được hòa tan

trong toluen khan (4,5ml). Xyanometylentributylphosphoran, 421mg, được chuyển sang bình phản ứng qua xi lanh. Thêm khoảng 30mg chất phản ứng phosphoran được bổ sung vào 2 phút sau lần bổ sung đầu tiên. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng 34°C đến 41°C trong bể dầu đã được làm nóng sơ bộ. Phản ứng này được theo dõi theo phương pháp LCMS. Thêm 133mg t-butyl sulfonamit được bổ sung vào sau 2 giờ 15 phút, hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 35°C qua đêm.

Vào ngày tiếp theo, sau tổng thời gian phản ứng 26 giờ, 15 phút, thêm 133mg t-butyl sulfonamit được bổ sung vào. 30 phút sau, thêm 421mg xyanometylentributylphosphoran được bổ sung vào. Tiếp tục làm nóng đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35°C đến 40°C qua đêm.

Vào ngày thứ ba, phản ứng dường như hoàn thành theo phân tích LCMS. Sau tổng thời gian phản ứng 53 giờ, hỗn hợp này được phân bố giữa etyl axetat và dung dịch amoni clorua bão hòa. Pha nước được chiết ngược lại 2X bằng EtOAc, rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên natri sulfat, lọc, và dịch lọc được cô trong chân không thành cặn mà được sắc ký trên cột chưa 24g silic đioxit, rửa giải bằng gradien 0% đến 30% EtOAc trong hexan. Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn by được kết hợp và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng đục được làm khô trong chân không cao. MS (ESI) m/z = 565 $[M+H]^+$.

Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(1,1-đimetyletylsulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

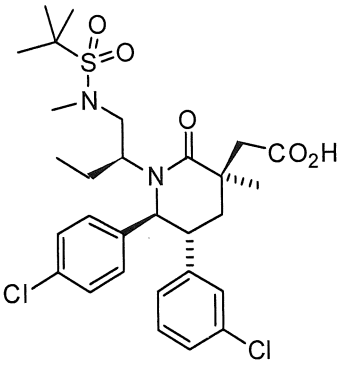
N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)-2-metylpropan-2-sulfonamit (100mg, 0,177mmol; Ví dụ 181, Bước A) được chuyển sang bình đáy tròn có thanh khuấy, tiếp theo carbon tetraclorua (1,100ml), axetonitril (1,1ml), và nước (1,6ml). Sau đó, bình này được nạp natri periođat (190mg, 0,888mmol) và ruteni(III) clorua hyđrat (6mg, 0,023mmol), và huyền phù màu đỏ nâu tạo ra được khuấy kỹ ở nhiệt độ môi trường. Sau thời gian phản ứng 18 giờ, thêm 200mg natri periođat được bổ sung vào, cùng với 2mg ruteni(III) clorua hyđrat nữa. Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ môi trường. Sau 4 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách bổ sung dung dịch nước HCl 1,3M vào và pha loãng bằng etyl axetat. Hỗn hợp thu được được lọc. Dung dịch nước NaCl bão hòa được bổ sung vào

pha nước để thúc đẩy hiện tượng tách pha. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên natri sulfat, lọc, và dịch lọc được cô trong chân không. Cặn thu được được sắc ký trên cột sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha Sunfire™ (do Waters, Milford, MA cung cấp), rửa giải bằng građien 50% đến 95% MeCN trong nước (0,1%TFA trong cả hai dung môi) trong khoảng thời gian 35 phút. Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn với độ tinh khiết cao hơn theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) được kết hợp, cất các chất bay hơi trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay, và sấy khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng đục.

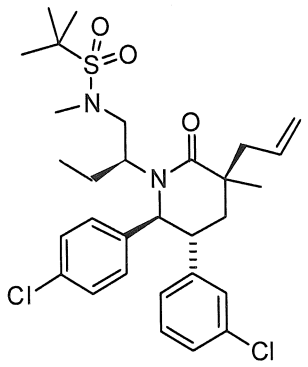
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 0,46 (t, *J* = 7,58 Hz, 3 H), 1,30 - 1,42 (m, 9 H), 1,45 (s, 3 H), 1,52 - 1,66 (m, 1 H), 1,75 - 1,89 (m, 1 H), 1,96 - 2,10 (m, 1 H), 2,33 - 2,49 (m, 1 H), 2,64 (d, *J* = 13,45 Hz, 1 H), 2,72 - 2,83 (m, 1 H), 2,88 - 2,97 (m, 1 H), 2,97 - 3,07 (m, 1 H), 3,32 - 3,40 (m, 1 H), 3,86 - 4,05 (m, 1 H), 4,94 - 5,05 (m, 1 H), 6,79 - 7,45 (m, 8 H). MS (ESI) m/z = 583 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 182

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(N,2-đimetylpropan-2-ylsulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)-N,2-đimetylpropan-2-sulfonamit



N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)-2-metylpropan-2-sulfonamit (100mg, 0,177mmol; Ví dụ 181, Bước A) được hòa tan trong DMF (2,5ml), và natri hyđrua (dịch phân tán 60% trong dầu khoáng, 19mg, 0,45mmol) được bổ sung vào thành một phần. Sau 25 phút, hỗn hợp này được làm lạnh đến 0°C trong bể nước đá, và iođometan (0,04ml, 0,643mmol) được bổ sung nhỏ giọt bằng xiranh. Hỗn hợp này được để ấm dần đến nhiệt độ môi trường, dần dần trở thành huyền phù màu vàng nhạt. Sau 2 giờ, nước (2ml) được bổ sung một cách rất cẩn thận. Hỗn hợp thu được phân bố giữa etyl axetat và dung dịch nước NH_4Cl bão hòa. Pha nước được chiết ngược lại (2X) và các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa (2X), làm khô trên natri sulfat, lọc, và dịch lọc được cô trong chân không thành cặn dạng dầu mà được sắc ký trên cột chứa 12g silic đioxit, rửa giải bằng građien 0% đến 35% EtOAc trong hexan. Các phân đoạn chứa sản phẩm sulfonamit được gom và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z = 579 $[M+H]^+$.

Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(N,2-đimetylpropan-2-ylsulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

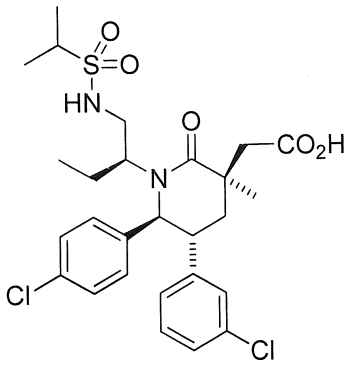
Hợp chất này được điều chế từ N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)-N,2-đimetylpropan-2-sulfonamit (theo Ví dụ 182, Bước A) theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 181, Bước B. Nguyên liệu thô này thu được đưa vào metanol, lọc, và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha trên cột sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha Sunfire™ (do Waters, Milford, MA cung cấp), rửa giải bằng građien 50% đến 100% MeCN trong nước (0,1% TFA trong cả hai dung môi). Các chất bay hơi được

loại bỏ và huyền phù được hòa tan lại bằng MeCN với lượng tối thiểu, làm đông lạnh, và sấy khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng đục.

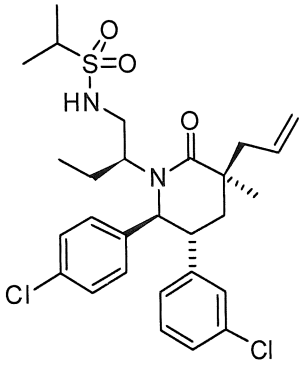
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 0,51 (t, J = 7,21 Hz, 3 H), 1,32 - 1,48 (m, 12 H), 1,58 - 1,71 (m, 1 H), 1,78 - 1,92 (m, 1 H), 1,94 - 2,06 (m, 1 H), 2,43 (t, J = 13,69 Hz, 1 H), 2,63 (d, J = 13,20 Hz, 1 H), 2,71 - 2,88 (m, 2 H), 2,88 - 3,01 (m, 4 H), 3,28 (d, J = 2,93 Hz, 0 H), 3,32 - 3,35 (m, 1 H), 4,40 (br. s., 1 H), 4,79 (d, J = 10,76 Hz, 1 H), 6,96 - 7,09 (m, 3 H), 7,10 - 7,40 (m, 5 H). MS (ESI) m/z = 597 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 183

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(1-metyletylsulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)propan-2-sulfonamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 91, Bước B) và propan-2-sulfonamit như được bộc lộ trong Ví dụ 181, Bước A. MS (ESI) m/z = 551 $[M+H]^+$.

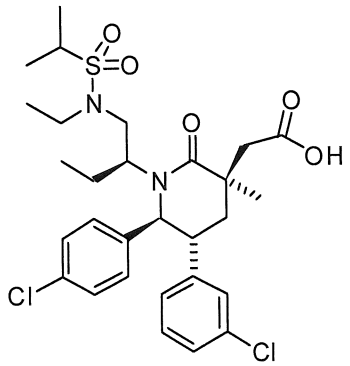
Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(1-metyletylsulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục thu được từ N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)propan-2-sulfonamit (theo Ví dụ 183, Bước A) theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 181, Bước B. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha trên cột sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha Sunfire™ (do Waters, Milford, MA cung cấp), rửa giải bằng gradien 50% đến 100% MeCN trong nước (0,1% TFA trong cả hai dung môi). Các phân đoạn sắc ký được kết hợp và cô trong chân không. Huyền phù thu được được làm đồng nhất bằng cách bổ sung MeCN với lượng tối thiểu vào, làm đông lạnh, và sấy khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

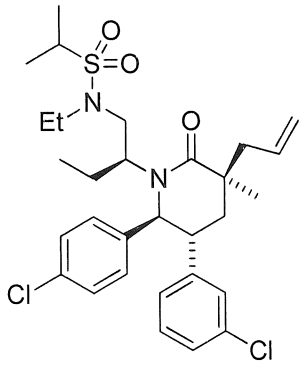
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 0,45 (t, *J* = 7,58 Hz, 3 H), 1,35 (dd, *J* = 8,56, 6,85 Hz, 6 H), 1,41 (br. s., 3 H), 1,51 - 1,64 (m, 1 H), 1,83 (ddd, *J* = 14,43, 8,56, 7,34 Hz, 1 H), 2,05 (dd, *J* = 13,69, 2,93 Hz, 1 H), 2,39 (t, *J* = 13,69 Hz, 1 H), 2,64 (d, *J* = 13,45 Hz, 1 H), 2,80 (t, *J* = 9,29 Hz, 1 H), 2,87 - 3,04 (m, 2 H), 3,23 (dt, *J* = 13,51, 6,82 Hz, 1 H), 3,33 - 3,40 (m, 1 H), 3,85 (dd, *J* = 14,06, 10,15 Hz, 1 H), 4,96 (d, *J* = 11,00 Hz, 1 H), 6,36 - 7,71 (m, 8 H). MS (ESI) m/z = 569 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 184

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(N-etylpropan-2-ylsulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)-N-etylpropan-2-sulfonamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)propan-2-sulfonamit (theo Ví dụ 183, Bước A) theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 182, Bước A, thay thế iođometan bằng iođoetan. MS (ESI) m/z = 579 $[M+H]^+$.

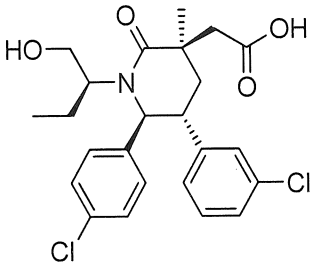
Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(N-etylpropan-2-yl sulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)-N-etylpropan-2-sulfonamit (theo Ví dụ 184, Bước A) theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F. Cặn được sắc ký trên cột sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha Sunfire™ C18 (do Waters, Milford, MA cung cấp), rửa giải bằng građien 50% đến 100% MeCN trong nước (0,1% TFA trong cả hai dung môi). Các phân đoạn chứa sản phẩm với độ tinh khiết cao hơn theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) được kết hợp và cất các chất bay hơi trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Huyền phù này được hòa tan lại trong MeCN với lượng tối thiểu, làm đông lạnh, và sấy khô ở nhiệt độ thấp qua đêm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bọt màu trắng.

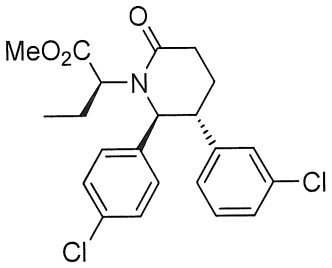
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 0,52 (t, *J* = 7,21 Hz, 3 H), 1,09 - 1,20 (m, 3 H), 1,30 (d, *J* = 6,85 Hz, 3 H), 1,38 (d, *J* = 6,85 Hz, 3 H), 1,43 (s, 3 H), 1,56 - 1,69 (m, 1 H), 1,82 - 1,97 (m, 1 H), 2,01 (dd, *J* = 13,69, 2,93 Hz, 1 H), 2,41 (t, *J* = 13,69 Hz, 1 H), 2,64 (d, *J* = 13,20 Hz, 1 H), 2,82 (br. s., 1 H), 2,88 - 3,02 (m, 2 H), 3,15 - 3,25 (m, 1 H), 3,28 (d, *J* = 3,18 Hz, 1 H), 3,33 - 3,36 (m, 1 H), 3,40 - 3,55 (m, 1 H), 4,29 (d, *J* = 6,36 Hz, 1 H), 4,84 (br. D, *J* = 1,00 Hz, 1 H), 6,81 - 7,55 (m, 8 H). MS (ESI) m/z = 597 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 185

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

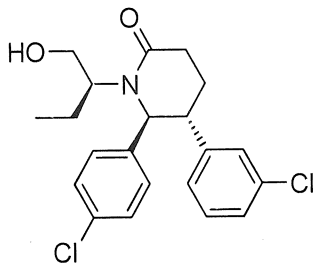


Bước A. (S)-Metyl 2-((2S,3R)-3-(3-clophenyl)-2-(4-clophenyl)-6-oxopiperiđin-1-yl)butanoat



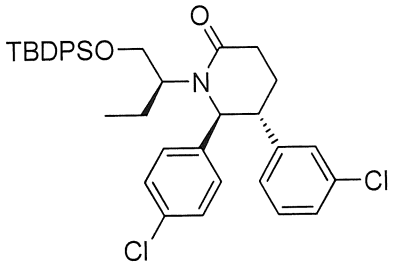
Dung dịch chứa 240g (750mmol) (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 1, Bước E) trong 2-metyltetrahyđrofuran (550ml) được bổ sung trong khoảng thời gian 45 phút vào dung dịch chứa 33,8g (60% trong dầu khoáng, 845mmol) natri hyđrua trong 2-metyltetrahyđrofuran (550ml) ở 50°C. Sau 1,25 giờ nữa ở 50°C, 105ml (912mmol) metyl 2-brombutyrat được bổ sung trong khoảng thời gian 20 phút. Huyền phù đặc tạo thành được khuấy ở 50°C trong 3,5 giờ, và sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được tôi bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa. Nước được bổ sung vào hòa tan chất kết tủa và hỗn hợp thu được chiết bằng etyl axetat (4X). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa (1X), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký trên silicagel (cột Biotage® Snap™ (do Biotage, LLC, Charlotte, NC cung cấp), građien rửa giải 0% đến 35% EtOAc/DCM) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu rắn màu trắng.

Bước B. (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)piperiđin-2-on



5,96g (90%, 246mmol) lithi bohyđrua được bổ sung vào dung dịch làm lạnh bằng nước đá chứa 48,5g (115mmol) (S)-metyl 2-((2S,3R)-3-(3-clophenyl)-2-(4-clophenyl)-6-oxopiperiđin-1-yl)butanoat (theo Ví dụ 185, Bước A) trong etyl ete (850ml). Dung dịch màu vàng nhạt thu được được khuấy ở 0°C trong 3 giờ, và sau đó MeOH (2,5ml) và thêm etyl ete (100ml) được bổ sung vào. Quan sát được hiện tượng thoát khí sau khi bổ sung MeOH vào. Sau 40 phút, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách bổ sung cẩn thận dung dịch HCl 1N vào cho đến khi hiện tượng tạo bọt giảm bớt. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (2X), và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa (1X). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bọt màu trắng. Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

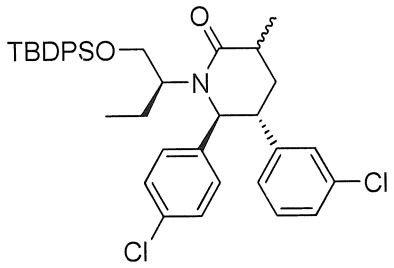
Bước C. (5R,6S)-1-((S)-1-(tert-butylđiphenylsilyloxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)piperiđin-2-on



39,4ml (154mmol) *tert*-butylđiphenylsilyl clorua được bổ sung vào dung dịch chứa 44,7g (114mmol) (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 185, Bước B) và 19,4g (285mmol) imiđazol trong DMF (350ml). Dung dịch không màu này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước và etyl ete (3X), và sau đó các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa (1X), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký trên silicagel (cột Biotage® Snap™ (do Biotage, LLC, Charlotte, NC

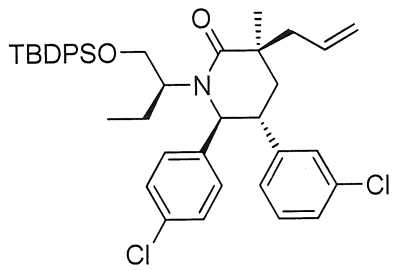
cung cấp), građien rửa giải 0% đến 60% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bọt màu trắng.

Bước D. (5R,6S)-1-((S)-1-(tert-butylđiphenylsilyloxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on



200ml (200mmol) dung dịch đã được khử khí chứa lithi bis(trimetylsilyl)amit 1M trong THF được bổ sung từ từ trong 20 phút vào dung dịch ở -78°C chứa 98,2g (156mmol) (5R,6S)-1-((S)-1-(tert-butylđiphenylsilyloxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 185, Bước C) và 10,0ml (160mmol) metyl iođua trong THF khô đã được khử khí (400ml). Dung dịch màu da cam được khuấy ở -78°C trong thời gian 1,5 giờ và sau đó được làm ấm đến 0°C và khuấy trong thời gian 1,5 giờ nữa. Phản ứng này được dừng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, và chiết bằng EtOAc (3X). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký trên silicagel (cột Biotage® Snap™; do Biotage, LLC, Charlotte, NC cung cấp), građien rửa giải 5% đến 55% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bọt màu vàng nhạt.

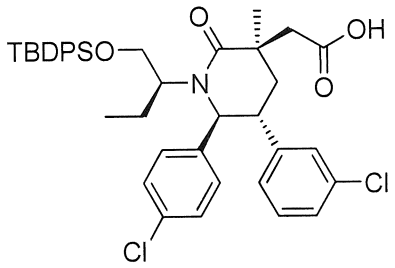
Bước E. (3S,5R,6S)-3-alyl-1-((S)-1-(tert-butylđiphenylsilyloxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on



100ml (250mmol) dung dịch đã được khử khí chứa n-butyllithi 2,5M trong hexan được bổ sung từ từ qua ống thông vào dung dịch ở -78°C chứa 37,3ml (266mmol) điisopropylamin trong THF khô đã được khử khí (150ml). Dung dịch màu vàng nhạt được khuấy ở -78°C trong 15 phút, sau đó được làm ấm đến 0°C và khuấy

trong 5 phút nữa. Dung dịch chứa 85,7g (133mmol) (5R,6S)-1-((S)-1-(tert-butylđiphenylsilyloxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 185, Bước D) trong THF khô được bổ sung vào dung dịch LDA đã được làm lạnh bằng nước đá đã được khử khí (210ml) qua ống thông trong khoảng thời gian 15 phút. Dung dịch màu cam sẫm được khuấy ở 0°C trong thời gian 30 phút và sau đó 34,5ml (399mmol) alyl bromua được bổ sung nhanh qua xi lanh vào. Sau 20 giây, bể nước đá được loại bỏ và phản ứng được đặt trong bể nước ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 15 phút nữa. Phản ứng này được dừng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, và chiết bằng EtOAc (3X). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký trên silicagel (cột Biotage® Snap™; do Biotage, LLC, Charlotte, NC cung cấp), građien rửa giải 6% đến 14% EtOAc/hexan,) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bọt màu trắng.

Bước F. Axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(tert-butylđiphenylsilyloxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-1-((S)-1-(tert-butylđiphenylsilyloxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 185, Bước E) theo quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ ppm 0,30 (t, J=7,53 Hz, 3 H) 1,17 (s, 9 H) 1,34 - 1,48 (m, 1 H) 1,53 (s, 3 H) 1,74 - 1,88 (m, 1 H) 1,93 - 2,03 (m, 1 H) 2,29 (t, J=13,69 Hz, 1 H) 2,69 (d, J=15,85 Hz, 1 H) 2,81 - 2,93 (m, 1 H) 2,98 - 3,08 (m, 1 H) 3,12 (d, J=15,65 Hz, 1 H) 3,52 (dd, J=10,66, 4,21 Hz, 1 H) 4,32 (t, J=10,27 Hz, 1 H) 4,71 (d, J=10,76 Hz, 1 H) 6,56 - 6,66 (m, 1 H) 6,91 - 6,97 (m, 1 H) 7,02 - 7,09 (m, 1 H) 7,12 - 7,18 (m, 1 H) 7,20 - 7,30 (m, 4 H) 7,33 - 7,51 (m, 6 H) 7,64 (td, J=7,83, 1,57 Hz, 4 H).

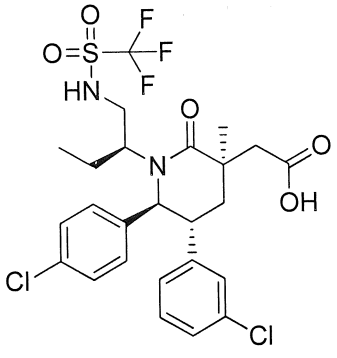
Bước G. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

2,60ml (2,60mmol) dung dịch TBAF 1M trong THF được bổ sung vào dung dịch làm lạnh bằng nước đá chứa 370g (0,53mmol) axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(tert-butylđiphenylsilyloxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (theo Ví dụ 185, Bước F) trong THF (15ml). Dung dịch màu vàng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 5 giờ. Tại thời điểm này, 2,60ml (2,60mmol) dung dịch TBAF 1M trong THF được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 20 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa dung dịch HCl 1N và EtOAc (4X). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế pha đảo (cột C_{18} OBD 10µm điều chế Sunfire™ (do Waters, Milford, MA cung cấp), građien rửa giải 40% MeCN trong nước đến 80% MeCN trong nước trong khoảng thời gian 30 phút, khi cả hai dung môi chứa 0,1% TFA) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

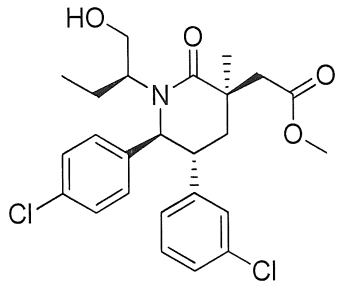
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,23-7,28 (2 H, m), 7,15-7,20 (1 H, m), 7,07-7,14 (1 H, m), 6,98-7,06 (3 H, m), 6,74 (1 H, d, J = 7,1 Hz), 4,55 (1 H, dd J = 9,8 Hz, 2,9 Hz), 3,71-3,79 (1 H, m), 3,58-3,66 (1 H, m), 3,19-3,28 (1 H, m), 3,07-3,16 (1 H, m), 2,96-3,03 (1 H, m), 2,75 (1 H, dd, *J* = 14,9 Hz, 2,9 Hz), 2,16-2,25 (1 H, m), 2,03-2,10 (1 H, m), 1,87-1,98 (1 H, m), 1,46 (3 H, s), 1,41-1,54 (m, 1 H), 0,63 (3 H, dd, *J* = 7,3 Hz, 3,3 Hz). Phổ khối (ESI) m/z = 464,1 (M+1).

VÍ DỤ 186

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(triflometylsulfonamiđo)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic



Bước A. Metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat



Dung dịch chứa axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(tert-butylđiphenylsilyloxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (theo Ví dụ 185) trong MeOH (2ml) và benzen (8ml) được khuấy với (trimetylsilyl)điazometan, 2,0 M trong đietyl ete (2,02ml, 4,04mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. Sau khoảng thời gian đó, hỗn hợp này được cô để tạo ra metyl este thô, mà được xử lý bằng TBAF trong THF ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 giờ. Hỗn hợp này được cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. Phổ khối (ESI) m/z = 478 (M+1).

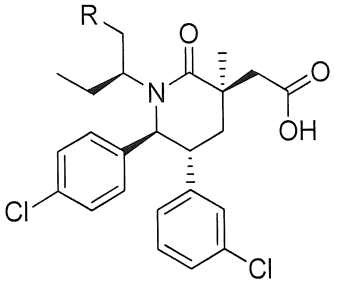
Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(triflometylsulfonamiđo)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic

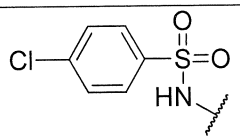
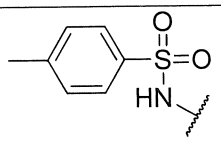
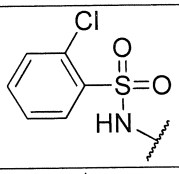
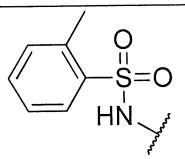
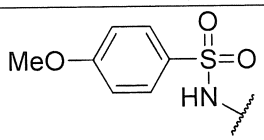
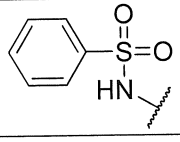
Bình phản ứng trong khí quyển argon được nạp metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat (0,048g, 0,1mmol; Ví dụ 186, Bước A), 2-(tributylphosphoranyliđen) axetonitril (0,036g, 0,15mmol) và triflometansulfonamit (0,022g, 0,15mmol) trong toluen (0,5ml). Hỗn hợp phản ứng trong bình phản ứng này được bịt kín và khuấy ở 110°C trong 1 giờ. Sắc ký cột trên silicagel tạo ra hỗn hợp gồm metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(triflom-etylsulfonamiđo)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetat với tạp chất không rõ. Hỗn hợp này được thủy phân bằng LiOH (dung dịch trong nước 1N, 0,3ml) trong etanol (0,5ml) trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sắc ký lỏng cao áp tinh chế (cột C18, rửa giải bằng 10% đến 95% CH_3CN trong nước, bằng 0,1% TFA) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

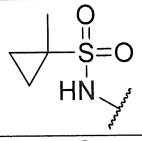
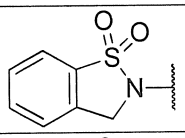
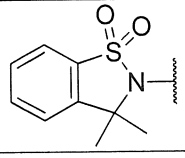
^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,26 (2 H, br. s.), 7,15 - 7,20 (1 H, m), 7,12 (1 H, t, *J*=7,8 Hz), 7,05 (1 H, d, *J*=9,3 Hz), 6,95 (1 H, t, *J*=1,7 Hz), 6,75 (1 H, d, *J*=7,6

Hz), 6,49 (1 H, br. s.), 4,53 (1 H, d, *J*=10,3 Hz), 3,13 - 3,27 (3 H, m), 2,80 - 2,93 (3 H, m), 2,24 (1 H, t, *J*=13,8 Hz), 2,10 (1 H, dd, *J*=14,1, 3,1 Hz), 1,83 (1 H, br. s.), 1,55 - 1,66 (1 H, m), 1,49 (3 H, s), 0,71 (3 H, br. s.). Phổ khối (ESI) m/z = 595 (M+1).

Trừ khi được chỉ rõ theo cách khác, các hợp chất theo các Ví dụ 187 đến 195, được điều chế từ metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat (theo Ví dụ 186, Bước A) theo các quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 186, Bước B, thay thế triflometansulfonamit bằng chất phản ứng thích hợp.



Ví dụ	R	Chất phản ứng được sử dụng
187		4-Clobenzensulfonamit
188		4-Metylbenzensulfonamit
189		2-Clobenzensulfonamit
190		2-Metylbenzensulfonamit
191		4-metoxybenzensulfonamit
192		Benzensulfonamit

193		1-Metylxyclopropan-1-sulfonamit
194		2,3-đihyđro-1,1-đioxo-1,2-benzisothiazol
195		2,3-đihyđro-3,3-đimetyl-1,2-benzisothiazol 1,1-đioxit

VÍ DỤ 187

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(4-clophenylsulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,77 (2 H, m, *J*=8,6 Hz), 7,48 - 7,54 (2 H, m), 7,23 (2 H, d, *J*=8,1 Hz), 7,11 - 7,19 (2 H, m), 7,05 (2 H, d, *J*=5,9 Hz), 6,98 (1 H, s), 6,86 (1 H, d, *J*=7,3 Hz), 5,31 (2 H, br. s.), 5,26 (3 H, br. s.), 4,78 (1 H, d, *J*=10,3 Hz), 3,43 (1 H, br. s.), 3,17 (2 H, ddd, *J*=13,5, 10,7, 2,9 Hz), 2,97 (1 H, d, *J*=14,4 Hz), 2,79 (1 H, d, *J*=14,4 Hz), 2,74 (1 H, d, *J*=13,7 Hz), 2,38 (1 H, t, *J*=13,8 Hz), 2,05 (1 H, dd, *J*=13,9, 2,9 Hz), 1,80 (1 H, dt, *J*=14,6, 7,5 Hz), 1,52 (3 H, s), 1,43 - 1,50 (1 H, m), 0,51 (3 H, t, *J*=7,1 Hz). Phổ khối (ESI) m/z = 637 (M+1).

VÍ DỤ 188

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(4-metylphenyl-sulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,72 (2 H, m, *J*=8,3 Hz), 7,33 (2 H, m, *J*=8,1 Hz), 7,23 (2 H, d, *J*=8,1 Hz), 7,11 - 7,19 (2 H, m), 7,05 (2 H, d, *J*=6,6 Hz), 6,96 - 6,99 (1 H, m), 6,85 - 6,91 (1 H, m), 4,95 (1 H, br. s.), 4,83 (1 H, d, *J*=10,5 Hz), 3,49 (1 H, br. s.), 3,14 (2 H, ddd, *J*=13,4, 10,6, 2,8 Hz), 3,02 (1 H, d, *J*=14,9 Hz), 2,70 - 2,81 (2 H, m), 2,45 (3 H, s), 2,36 - 2,44 (1 H, m), 2,01 (1 H, dd, *J*=13,9, 2,9 Hz), 1,81 (1 H, dd, *J*=15,3, 7,5 Hz), 1,53 (3 H, s), 1,47 (1 H, ddd, *J*=14,2, 7,6, 4,3 Hz), 0,47 (3 H, t, *J*=7,5 Hz). Phổ khối (ESI) m/z = 617 (M+1).

VÍ DỤ 189

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(2-clophenylsulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,77 (2 H, m, *J*=8,6 Hz), 7,48 - 7,54 (2 H, m), 7,23 (2 H, d, *J*=8,1 Hz), 7,11 - 7,19 (2 H, m), 7,05 (2 H, d, *J*=5,9 Hz), 6,98 (1 H, s), 6,86 (1 H, d, *J*=7,3 Hz), 5,31 (2 H, br. s.), 5,26 (3 H, br. s.), 4,78 (1 H, d, *J*=10,3 Hz), 3,43 (1 H, br. s.), 3,17 (2 H, ddd, *J*=13,5, 10,7, 2,9 Hz), 2,97 (1 H, d, *J*=14,4 Hz), 2,79 (1 H, d, *J*=14,4 Hz), 2,74 (1 H, d, *J*=13,7 Hz), 2,38 (1 H, t, *J*=13,8 Hz), 2,05 (1 H, dd, *J*=13,9, 2,9 Hz), 1,80 (1 H, dt, *J*=14,6, 7,5 Hz), 1,52 (3 H, s), 1,43 - 1,50 (1 H, m), 0,51 (3 H, t, *J*=7,1 Hz). Phổ khối (ESI) m/z = 651 (M+1).

VÍ DỤ 190

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(2-metylphenylsulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,89 (1 H, d, *J*=7,8 Hz), 7,46 - 7,52 (1 H, m), 7,31 - 7,38 (2 H, m), 7,23 (2 H, d, *J*=7,8 Hz), 7,12 - 7,18 (2 H, m), 7,06 (2 H, br. s.), 6,99 (1 H, s), 6,88 (1 H, d, *J*=7,1 Hz), 5,16 (1 H, br. s.), 4,85 (1 H, d, *J*=10,5 Hz), 4,46 (3 H, br. s.), 3,44 (1 H, br. s.), 3,11 - 3,22 (2 H, m), 2,99 (1 H, d, *J*=14,9 Hz), 2,73 - 2,84 (2 H, m), 2,67 (3 H, s), 2,36 - 2,47 (1 H, m), 2,04 (1 H, dd, *J*=13,9, 2,9 Hz), 1,80 (1 H, dt, *J*=14,7, 7,7 Hz), 1,53 (3 H, s), 1,45 (1 H, ddd, *J*=14,1, 7,6, 4,4 Hz), 0,46 (3 H, t, *J*=7,5 Hz). Phổ khối (ESI) m/z = 617 (M+1).

VÍ DỤ 191

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(4-metoxyphenylsulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,76 (2 H, d, *J*=8,8 Hz), 7,24 (2 H, d, *J*=7,8 Hz), 7,11 - 7,19 (2 H, m), 7,04 (1 H, br. s.), 7,01 (1 H, s), 6,98 (2 H, d, *J*=4,4 Hz), 6,88 (1 H, d, *J*=6,8 Hz), 4,92 (1 H, br. s.), 4,83 (1 H, d, *J*=10,5 Hz), 4,03 (3 H, br. s.), 3,89 (3 H, s), 3,49 (1 H, br. s.), 3,14 (2 H, t, *J*=10,8 Hz), 3,02 (1 H, d, *J*=14,9 Hz), 2,69 - 2,80 (2 H, m), 2,42 (1 H, t, *J*=13,8 Hz), 1,97 - 2,05 (1 H, m), 1,82 (1 H, dt, *J*=14,6, 7,5 Hz), 1,53 (3 H, s), 1,41 - 1,50 (1 H, m), 0,47 (3 H, t, *J*=7,3 Hz). Phổ khối (ESI) m/z = 633 (M+1).

VÍ DỤ 192

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(phenylsulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,84 (2 H, d, *J*=7,3 Hz), 7,62 (1 H, t, *J*=7,3 Hz), 7,55 (2 H, t, *J*=7,7 Hz), 7,24 (2 H, d, *J*=8,1 Hz), 7,12 - 7,19 (2 H, m), 7,05 (2 H, d, *J*=6,6 Hz), 6,98 (1 H, s), 6,87 (1 H, d, *J*=6,8 Hz), 5,03 (1 H, br. s.), 4,82 (1 H, d, *J*=10,5 Hz), 4,01 (2 H, br. s.), 3,49 (1 H, br. s.), 3,09 - 3,21 (2 H, m), 3,02 (1 H, d, *J*=14,9 Hz), 2,77 (2 H, d, *J*=14,7 Hz), 2,41 (1 H, t, *J*=13,8 Hz), 2,02 (1 H, dd, *J*=13,9, 2,7 Hz), 1,82 (1 H, dt, *J*=14,9, 7,6 Hz), 1,53 (3 H, s), 1,48 (1 H, ddd, *J*=14,2, 7,7, 4,5 Hz), 0,49 (3 H, t, *J*=7,5 Hz). Phổ khối (ESI) m/z = 603 (M+1).

VÍ DỤ 193

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(1-metylxyclopropansulfon amiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,24 (2 H, d, *J*=7,8 Hz), 7,10 - 7,17 (2 H, m), 7,03 (1 H, s), 7,06 (1 H, s), 6,95 - 6,97 (1 H, m), 6,84 - 6,89 (1 H, m), 4,88 (2 H, br. s.), 4,81 (2 H, d, *J*=10,5 Hz), 4,71 (1 H, br. s.), 3,71 (1 H, br. s.), 3,03 - 3,18 (3 H, m), 2,96 - 3,02 (1 H, m), 2,76 (1 H, d, *J*=14,7 Hz), 2,40 (1 H, t, *J*=13,8 Hz), 1,98 (1 H, dd, *J*=13,9, 2,9 Hz), 1,88 (1 H, dt, *J*=15,0, 7,5 Hz), 1,52 (3 H, s), 1,50 (3 H, s), 1,45 - 1,49 (1 H, m), 1,33 - 1,43 (2 H, m), 0,77 - 0,86 (2 H, m), 0,52 (3 H, t, *J*=7,5 Hz). Phổ khối (ESI) m/z = 581 (M+1).

VÍ DỤ 194

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(1,1-đioxiđobenzo[d]isothiazol-2(3H)-yl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,91 (1 H, d, *J*=7,6 Hz), 7,66 - 7,72 (1 H, m), 7,60 - 7,65 (1 H, m), 7,43 (1 H, d, *J*=7,6 Hz), 7,25 (1 H, br. s.), 7,06 - 7,11 (1 H, m), 6,95 - 7,06 (3 H, m), 6,87 (1 H, s), 6,71 (1 H, d, *J*=7,6 Hz), 4,86 (1 H, d, *J*=10,3 Hz), 4,36 - 4,47 (2 H, m), 4,20 (1 H, dd, *J*=14,2, 10,5 Hz), 4,03 (5 H, br. s.), 3,24 (1 H, dd, *J*=14,7, 3,4 Hz), 3,01 - 3,15 (3 H, m), 2,74 (1 H, d, *J*=14,9 Hz), 2,32 (1 H, t, *J*=13,8

Hz), 1,95 - 2,07 (1 H, m), 1,90 (1 H, dd, *J*=13,8, 2,8 Hz), 1,53 (1 H, ddd, *J*=10,7, 7,4, 3,9 Hz), 1,49 (3 H, s), 0,53 (3 H, t, *J*=7,5 Hz). Phổ khối (ESI) m/z = 615 (M+1).

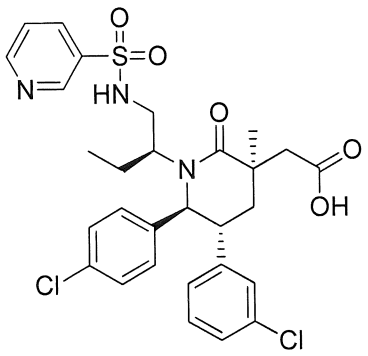
VÍ DỤ 195

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(3,3-đimetyl-1,1-đioxiđ-obenzo[d]isothiazol-2(3H)-yl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

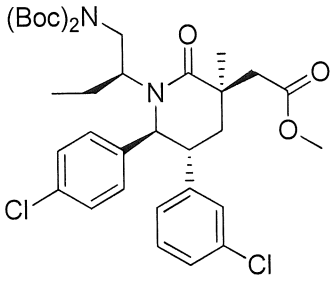
^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,88 (1 H, d, *J*=7,6 Hz), 7,68 - 7,74 (1 H, m), 7,58 - 7,64 (1 H, m), 7,45 (1 H, d, *J*=7,8 Hz), 7,25 (1 H, br. s.), 7,02 - 7,12 (3 H, m), 6,99 (1 H, t, *J*=7,8 Hz), 6,94 (1 H, s), 6,75 (1 H, d, *J*=7,6 Hz), 5,02 (1 H, d, *J*=10,0 Hz), 4,24 (1 H, dd, *J*=14,8, 10,6 Hz), 3,15 (2 H, d, *J*=13,0 Hz), 3,03 - 3,13 (3 H, m), 2,92 (8 H, br. s.), 2,71 (1 H, d, *J*=15,4 Hz), 2,36 (1 H, t, *J*=13,6 Hz), 2,06 - 2,19 (1 H, m), 1,90 (1 H, dd, *J*=13,8, 3,1 Hz), 1,57 (3 H, s), 1,48 - 1,52 (4 H, m), 1,47 (3 H, s), 0,51 (3 H, t, *J*=7,5 Hz). Phổ khối (ESI) m/z = 643 (M+1).

VÍ DỤ 196

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(pyriđin-3-sulfonamiđo)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic, ở dạng muối của axit 2,2,2-trifloaxetic



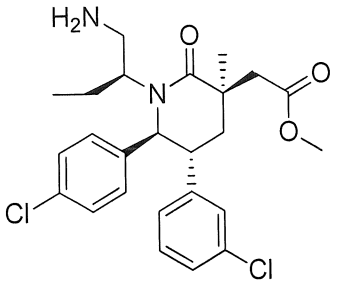
Bước A. Metyl 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat



Dung dịch chứa metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat (282mg, 0,589mmol; Ví dụ

186, Bước A), 2-(tributylphosphoranyliđen)axetonitril (171mg, 0,707mmol) và đi-tert-butyl iminođicacbonat (256mg, 1,179mmol) trong toluen (3ml) trong khí quyển argon được khuấy ở 110°C trong 2 giờ. Bước tinh chế theo phương pháp cột cực nhanh trên silicagel (0% đến 60% EtOAc trong hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. Phổ khối (ESI) m/z = 677 (M+1).

Bước B. Metyl 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-aminobutan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat



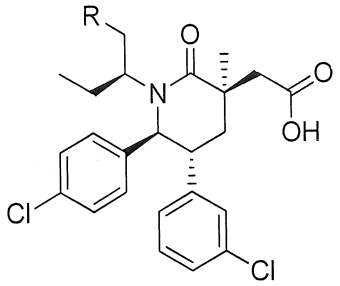
Dung dịch chứa metyl 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat (167mg, 0,246mmol) điều chế được ở bước A nêu trên trong đioxan được khuấy với HCl (4M, 0,6ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sắc ký trên silicagel (0% đến 20% MeOH/DCM) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. Phổ khối (ESI) m/z = 477 (M+1).

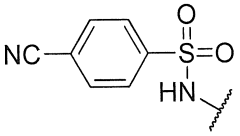
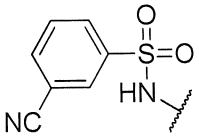
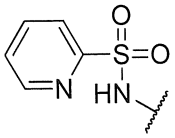
Bước C. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(pyriđin-3-sulfonamiđo)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic

Dung dịch chứa metyl 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-aminobutan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat (13mg, 0,027mmol; Ví dụ 196, Bước A) và pyriđin-3-sulfonyl clorua (4,84mg, 0,027mmol) trong pyriđin (0,3ml) được khuấy ở 110°C trong 4 giờ. Sắc ký trên silicagel (0% đến 60% EtOAc trong hexan) tạo ra metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(pyriđin-3-sulfonamiđo)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetat. Hợp chất này được thủy phân bằng LiOH (dung dịch nước 1N, 0,3ml) trong etanol (0,5ml) trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sắc ký lỏng cao áp tinh chế (cột C18, rửa giải bằng 10% đến 95% CH_3CN trong nước, với 0,1% TFA) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng phức theo tỷ lệ 1:1 với axit 2,2,2- trifloaxetic.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 9,29 (1 H, br. s.), 8,90 (1 H, d, *J*=4,4 Hz), 8,32 (1 H, d, *J*=8,1 Hz), 7,66 - 7,76 (1 H, m), 7,15 (1 H, d, *J*=8,1 Hz), 7,10 (1 H, t, *J*=7,8 Hz), 7,02 (2 H, s), 7,06 (1 H, s), 6,94 (1 H, s), 6,74 (1 H, d, *J*=7,3 Hz), 4,60 (1 H, d, *J*=9,0 Hz), 3,18 (1 H, ddd, *J*=13,4, 10,4, 2,8 Hz), 2,86 (4 H, br. s.), 2,27 - 2,35 (3 H, m), 2,03 (2 H, dd, *J*=14,1, 3,1 Hz), 1,66 (1 H, br. s.), 1,54 - 1,64 (1 H, m), 1,48 (3 H, s), 0,72 (3 H, br. s.). Phổ khối (ESI) m/z = 604 (M+1).

Các hợp chất theo các Ví dụ 197 đến 199 còn được điều chế từ metyl 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-aminobutan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat (theo Ví dụ 196, Bước B) theo các quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 196, Bước C, thay thế pyriđin-3-sulfonyl clorua bằng chất phản ứng thích hợp.



Ví dụ	R	Chất phản ứng được sử dụng
197		4-Xyanobenzen-1-sulfonyl clorua
198		3-Xyanobenzen-1-sulfonyl clorua
199		Pyriđin-2-sulfonyl clorua

VÍ DỤ 197

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(4-xyanophenylsulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,95 (2 H, m, *J*=8,6 Hz), 7,81 - 7,87 (2 H, m), 7,22 (2 H, d, *J*=8,1 Hz), 7,16 - 7,20 (1 H, m), 7,11 - 7,16 (1 H, m), 7,06 (1 H, s), 6,98 (1 H, t, *J*=1,7 Hz), 6,80 (1 H, d, *J*=7,6 Hz), 5,41 (1 H, br. s.), 4,68 (1 H, d, *J*=10,0 Hz), 3,38 (1 H, br. s.), 3,17 (1 H, ddd, *J*=13,5, 10,5, 2,7 Hz), 2,98 (1 H, d, *J*=14,7 Hz), 2,78 (1 H, d, *J*=14,7 Hz), 2,69 - 2,76 (1 H, m), 2,35 (1 H, t, *J*=13,8 Hz), 2,00 - 2,08 (2 H, m), 1,55 (1 H, d, *J*=7,6 Hz), 1,52 (4 H, s), 0,59 (3 H, br. s.). Phổ khối (ESI) m/z = 628 (M+1).

VÍ DỤ 198

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(3-xyanophenylsulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 8,15 (1 H, t, *J*=1,5 Hz), 8,07 (1 H, d, *J*=7,8 Hz), 7,89 (1 H, dt, *J*=7,8, 1,2 Hz), 7,70 (1 H, t, *J*=7,9 Hz), 7,20 (2 H, d, *J*=7,8 Hz), 7,17 (1 H, dt, *J*=8,3, 1,5 Hz), 7,13 (1 H, t, *J*=7,7 Hz), 7,06 (1 H, s), 6,97 (1 H, s), 6,80 (1 H, d, *J*=7,3 Hz), 5,49 (1 H, br. s.), 4,68 (1 H, d, *J*=10,0 Hz), 3,40 (1 H, br. s.), 3,27 (1 H, br. s.), 3,17 (1 H, ddd, *J*=13,4, 10,5, 2,9 Hz), 2,97 (1 H, d, *J*=14,9 Hz), 2,80 (1 H, d, *J*=14,7 Hz), 2,76 (1 H, br. s.), 2,35 (1 H, t, *J*=13,7 Hz), 2,04 (1 H, dd, *J*=13,9, 2,9 Hz), 1,56 (1 H, d, *J*=7,1 Hz), 1,52 (3 H, s), 0,61 (3 H, br. s.). Phổ khối (ESI) m/z = 628 (M+1).

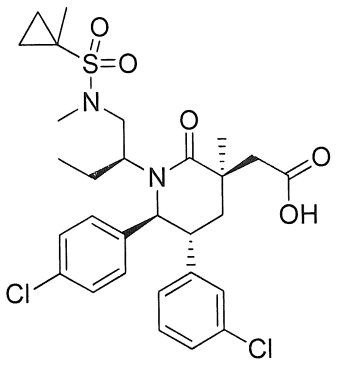
VÍ DỤ 199

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(pyriđin-2-sulfonamiđo)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic. Hợp chất thu được ở dạng muối của axit 2,2,2-trifloaxetic.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 8,73 (1 H, d, *J*=4,2 Hz), 7,93 - 8,04 (2 H, m), 7,53 - 7,60 (1 H, m), 7,18 - 7,24 (2 H, m), 7,11 - 7,18 (2 H, m), 7,00 - 7,09 (2 H, m), 6,98 (1 H, s), 6,87 (1 H, d, *J*=6,8 Hz), 5,54 (1 H, br. s.), 4,82 (1 H, d, *J*=10,5 Hz), 3,51 (1 H, br. s.), 3,22 (1 H, br. s.), 3,10 - 3,18 (1 H, m), 3,03 (1 H, d, *J*=14,9 Hz), 2,94 (1 H, dt, *J*=14,0, 4,1 Hz), 2,75 (1 H, d, *J*=14,9 Hz), 2,44 (1 H, t, *J*=13,7 Hz), 1,99 (4 H, dd, *J*=14,1, 2,8 Hz), 1,78 - 1,83 (3 H, m), 1,54 (3 H, s), 1,43 - 1,53 (2 H, m), 0,51 (3 H, t, *J*=7,3 Hz). Phổ khối (ESI) m/z = 604 (M+1).

VÍ DỤ 200

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(N,1-đimetylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

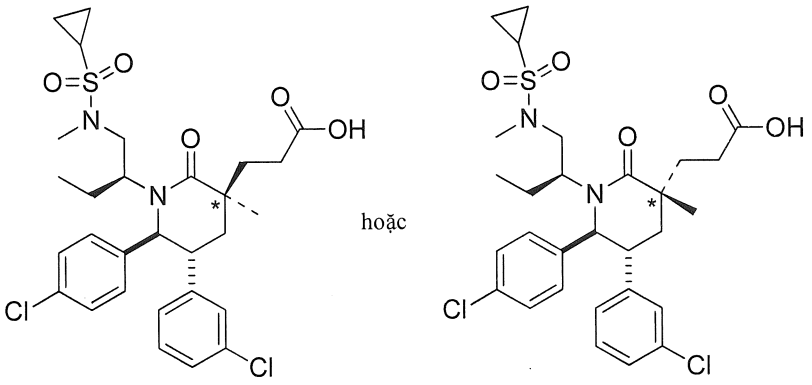


Dung dịch chứa metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(1-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat (21,7mg, 0,036mmol; Ví dụ 193), 2-(tributylphosphoranyliđen)axetonitril (8,8mg, 0,036mmol) và một giọt MeOH trong toluen (0,5ml) được khuấy ở 110°C trong 1 giờ. Phân tích cột cực nhanh tinh chế trên silicagel (0% đến 60% EtOAc trong hexan) tạo ra metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(N,1-đimetylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat. Hợp chất này được thủy phân bằng LiOH (dung dịch trong nước 1N, 0,3ml) trong etanol (0,5ml) trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sắc ký lỏng cao áp tinh chế (cột C18, rửa giải bằng 10% đến 95% CH_3CN trong nước, với 0,1% TFA) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H 1H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,26 (2 H, br. s.), 7,13 (2 H, d, *J*=3,7 Hz), 6,94 (2 H, br. s.), 6,88 (1 H, br. s.), 4,80 (1 H, d, *J*=9,5 Hz), 4,36 (1 H, br. s.), 2,96 - 3,12 (3 H, m), 2,86 - 2,93 (4 H, m), 2,79 (3 H, d, *J*=14,2 Hz), 2,69 (3 H, d, *J*=15,4 Hz), 2,41 - 2,64 (15 H, m), 1,96 (1 H, dd, *J*=14,4, 7,3 Hz), 1,84 (1 H, d, *J*=13,7 Hz), 1,55 - 1,64 (2 H, m), 1,53 (3 H, br. s.), 1,38 - 1,48 (6 H, m), 0,81 (2 H, br. s.), 0,51 (3 H, t, *J*=6,2 Hz). Phổ khối (ESI) m/z = 595 (M+1).

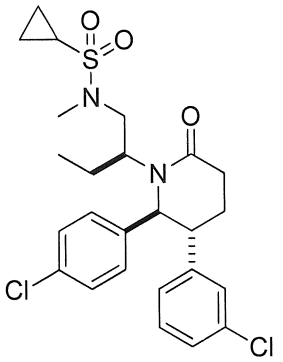
VÍ DỤ 201

Axit 3-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropan sulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)propanoic hoặc axit 3-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)propanoic



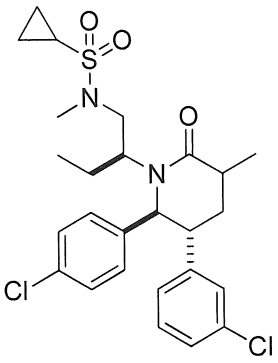
** hóa học lập thể không xác định*

Bước A. (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)piperiđin-2-on



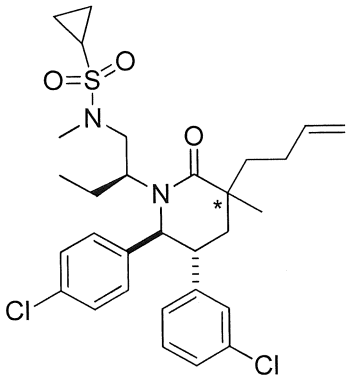
Xyanometylentributylphosphoran (20,51ml, 76mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)piperiđin-2-on (20,00g, 51,0mmol; Ví dụ 185, Bước B) và N-metylxyclopropansulfonamit (10,34g, 76mmol) trong 100ml toluen ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được làm tăng nhiệt độ đến 130°C trong 12 giờ, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được nạp thẳng vào cột silicagel để tinh chế, rửa giải bằng 0% đến 10% MeOH trong DCM để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. Phổ khối (ESI) m/z = 509 (M+1).

Bước B. N-((2S)-2-((2S,3R)-3-(3-clophenyl)-2-(4-clophenyl)-5-metyl-6-oxopiperiđin-1-yl)butyl)-N-metylxyclopropansulfonamit



Hợp chất nêu ở đề mục thu được ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang từ N-((S)-2-((2S,3R)-3-(3-clophenyl)-2-(4-clophenyl)-6-oxopiperiđin-1-yl)butyl)-N- metylxyclopropansulfonamit (theo Ví dụ 201, Bước A) bằng cách áp dụng quy trình tương tự với quy trình được bộc lộ trong Ví dụ 185, Bước D. Phổ khối (ESI) m/z = 523 (M+1).

Bước C. N-((S)-2-((5R,6S)-3-(But-3-enyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)-N-metylxyclopropansulfonamit (Chất đồng phân 1)



** hóa học lập thể không xác định*

Lithi điisopropylamit (5,00ml, 10,00mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa N-((2S)-2-((2S,3R)-3-(3-clophenyl)-2-(4-clophenyl)-5-metyl-6-oxopiperiđin-1-yl)butyl)-N-metylxyclopropansulfonamit (2618mg, 5,0mmol; Ví dụ 201, Bước B) trong THF đã được khử khí (10ml) ở -15°C. Sau khi khuấy ở -15°C trong 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến -74°C. 4-brombut-1-en (1,066ml, 10,50mmol) được bổ sung từ từ vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -74°C trong thời gian 3 giờ trước khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 66 giờ. Lọc và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) (cột C18, rửa giải bằng 10% đến 95% CH_3CN trong nước, với 0,1% TFA) để

tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất đồng phân rửa giải ra đầu tiên Chất đồng phân lập thể của nó thu được ở dạng chất đồng phân rửa giải sau.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,22 (2 H, d, *J*=7,6 Hz), 7,10 - 7,17 (2 H, m), 6,96 (2 H, s), 6,90 - 6,95 (1 H, m), 5,90 (1 H, ddt, *J*=17,0, 10,3, 6,4, 6,4 Hz), 5,10 (1 H, dd, *J*=17,1, 1,5 Hz), 5,03 (1 H, dd, *J*=10,0, 1,5 Hz), 4,77 (1 H, d, *J*=10,5 Hz), 4,24 (1 H, br. s.), 3,07 (1 H, ddd, *J*=13,7, 10,6, 3,1 Hz), 2,90 (3 H, s), 2,74 - 2,87 (2 H, m), 2,24 - 2,37 (2 H, m), 2,11 - 2,21 (2 H, m), 2,00 (1 H, ddd, *J*=13,6, 10,1, 6,6 Hz), 1,78 - 1,93 (3 H, m), 1,60 - 1,70 (1 H, m), 1,58 (2 H, br. s.), 1,28 - 1,32 (3 H, m), 1,22 (2 H, d, *J*=3,2 Hz), 0,95 - 1,04 (2 H, m), 0,53 (3 H, t, *J*=7,5 Hz) . Phổ khối (ESI) m/z = 577 (M+1).

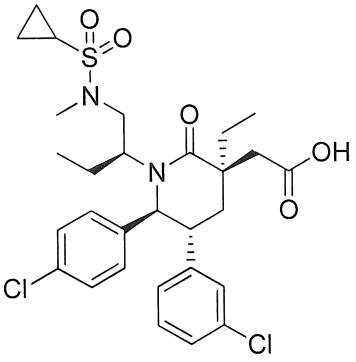
Bước D. Axit 3-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)propanoic hoặc axit 3-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)propanoic

Hợp chất nêu ở đề mục thu được từ N-((S)-2-((5R,6S)-3-(but-3-enyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)-N-metylxyclopropansulfonamit (Chất đồng phân 1, 604mg, 1,046mmol; Ví dụ 201, Bước C) theo quy trình tương tự với quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F.

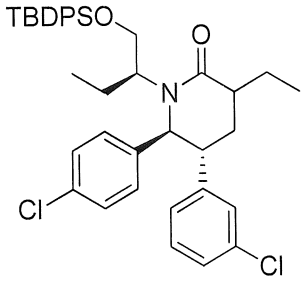
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,23 (2 H, d, *J*=7,4 Hz), 7,11 - 7,17 (3 H, m), 6,98 (2 H, m), 6,89 - 6,94 (1 H, m), 4,75 (1 H, d, *J*=11,3 Hz), 4,24 (1 H, br. s.), 3,17 (1 H, ddd, *J*=13,8, 10,8, 3,1 Hz), 2,89 (3 H, s), 2,63 - 2,82 (3 H, m), 2,55 (1 H, dd, *J*=8,5, 6,2 Hz), 2,39 - 2,52 (2 H, m), 2,27 - 2,39 (2 H, m), 1,82 - 1,94 (2 H, m), 1,73 (1 H, dd, *J*=13,7, 3,1 Hz), 1,48 - 1,65 (2 H, m), 1,28 - 1,33 (4 H, m), 1,17 - 1,25 (2 H, m), 0,95 - 1,04 (2H, m), 0,46 - 0,55 (3 H, m). Phổ khối (ESI) m/z = 595 (M+1).

VÍ DỤ 202

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



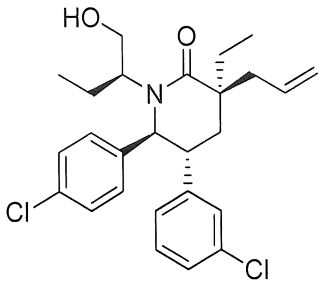
Bước A. (5R,6S)-1-((S)-1-(tert-butylđiphenylsilyloxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etylpiperiđin-2-on



Dung dịch lithi điisopropyl amit 1,0M trong THF (1,211ml, 1,211mmol) được bổ sung vào dung dịch ở -78°C chứa (5R,6S)-1-((S)-1-(tert-butylđiphenylsilyloxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)piperiđin-2-on (764mg, 1,211mmol; Ví dụ 185, Bước C) trong THF (6ml) trong khí quyển argon. Hỗn hợp này được làm ấm đến 0°C trong 30 phút. Hỗn hợp này được làm lạnh đến -78°C và iođoetan (0,117ml, 1,454mmol) được bổ sung vào. Dung dịch thu được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: 5% đến 25% etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang.

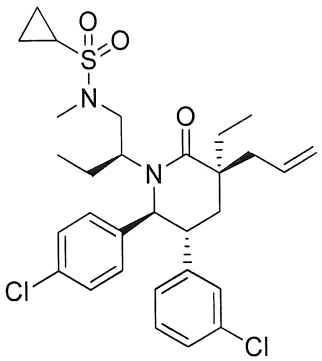
Bước B. (5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)

piperiđin-2-on



(5R,6S)-1-((S)-1-(Tert-butylđiphenylsilyloxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etylpiperiđin-2-on (421mg, 0,639mmol; Ví dụ 202, Bước A) được cho đồng sôi với toluen (3 X). THF (1,6ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được sục argon trong 5 phút và sau đó được làm lạnh đến 0°C. Dung dịch lithi điisopropylamit 1,0M trong THF (1,246ml, 1,246mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào. Sau 25 phút, alyl bromua (0,166ml, 1,917mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào. Sau 20 phút, hỗn hợp này được tôi bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, và cô. Cặn được hòa tan trong THF (3ml) và dung dịch tetrabutylamoni florua 1,0M trong THF (2,335ml, 2,335mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp này được phân bố giữa dung dịch nước HCl 5% và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: 20% đến 50% etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất đồng phân không đối quang chính phân cực rõ hơn.

Bước C. N-((2S)-2-((5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)-N-metylxyclopropansulfonamit



(5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)piperiđin-2-on (147mg, 0,319mmol; Ví dụ 202, Bước B) và N-metylxyclopropansulfonamit (129mg, 0,958mmol) được hòa tan trong toluen (2ml).

Hỗn hợp này được tháo rỗng và nạp đầy lại bằng argon (5 X). Xyanometylentributylphosphoran (0,251ml, 0,958mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được tháo rỗng và nạp đầy lại bằng argon (5 X). Hỗn hợp này được đun nóng ở 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được nạp vào silicagel và sản phẩm được rửa giải bằng 5% đến 75% etyl axetat/hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

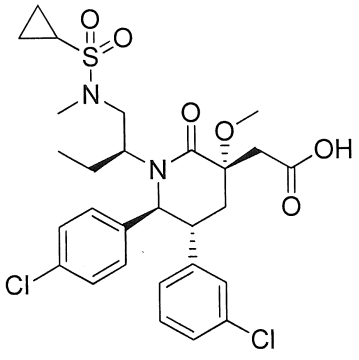
Bước D. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục thu được từ N-((2S)-2-((5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)-N-metylxyclopropansulfonamit (theo Ví dụ 202, Bước C) theo quy trình tương tự với quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F.

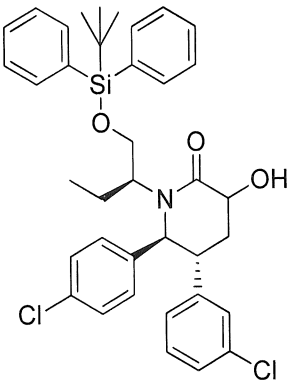
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,54 (t, *J*=7,53 Hz, 3 H) 0,85 - 1,10 (m, 7 H) 1,15 - 1,23 (m, 2 H) 1,51 - 1,65 (m, 1 H) 1,84 - 2,04 (m, 4 H) 2,15 - 2,25 (m, 1 H) 2,25 - 2,38 (m, 2 H) 2,69 - 2,82 (m, 1 H) 2,87 (s, 3 H) 2,93 - 3,10 (m, 2 H) 4,76 (d, *J*=10,37 Hz, 1 H) 6,84 (d, *J*=6,65 Hz, 1 H) 6,91 - 6,97 (m, 1 H) 7,08 - 7,17 (m, 2 H) 7,20 - 7,29 (m, 4 H). Phổ khối (ESI) m/z = 595,2 (M+1).

VÍ DỤ 203

Axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metoxy-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

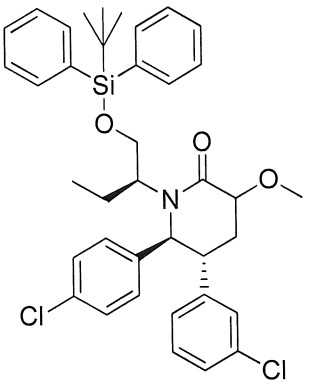


Bước A. (5R,6S)-1-((S)-1-(tert-butylđiphenylsilyloxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-hyđroxypiperiđin-2-on



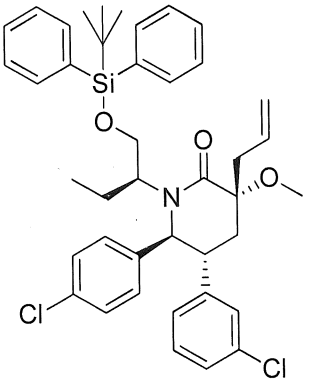
(5R,6S)-1-((S)-1-(Tert-butylđiphenylsilyloxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)piperiđin-2-on (1,100g, 1,744mmol; Ví dụ 185, Bước C) được hòa tan trong THF (8,72ml) và được sục argon trong 5 phút. Hỗn hợp này được làm lạnh đến -78°C và dung dịch lithi bis(trimetylsilyl)amit 1,0M trong THF (2,093ml, 2,093mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào. Sau 30 phút, peroxybis(trimetylsilan) (0,413ml, 1,918mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào. Sau 1 giờ, bể làm nguội được loại bỏ. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp này được tôi bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, và cô. Cặn được hòa tan trong EtOH (14ml) và pyriđin p-toluensulfonat (131mg, 0,523mmol) được bổ sung vào. Sau 1 giờ, hỗn hợp này được kiềm hóa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa dung dịch. Hỗn hợp này được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (cột 40g, chất rửa giải: 5% đến 50% etylaxetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước B. (5R,6S)-1-((S)-1-(tert-butylđiphenylsilyloxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metoxypiperiđin-2-on



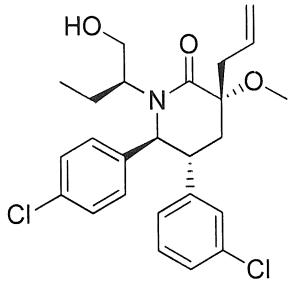
Natri hyđrua (58,9mg, 1,472mmol) được bổ sung vào dung dịch ở 0°C chứa (5R,6S)-1-((S)-1-(tert-butylđiphenylsilyloxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-hyđroxypiperiđin-2-on (476mg, 0,736mmol; Ví dụ 203, Bước A) trong THF (7,360ml). Sau 30 phút, iođometan (0,092ml, 1,472mmol) được bổ sung vào. Sau 5 phút, bể làm nguội được loại bỏ. Sau 2 giờ, hỗn hợp này được tôi bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa. Hỗn hợp này được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước C. (3R,5R,6S)-3-alyl-1-((S)-1-((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metoxypiperiđin-2-on



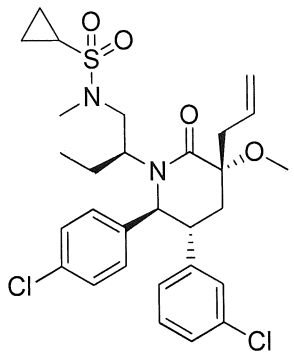
Dung dịch chứa (5R,6S)-1-((S)-1-((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metoxypiperiđin-2-on (495mg, 0,749mmol; Ví dụ 203, Bước B) trong THF (7,49ml) được sục argon trong 5 phút và làm lạnh đến 0°C. Dung dịch lithiđiisopropylamit 1,0M trong THF (1,461ml, 1,461mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào. Nhiệt độ bên trong không tăng quá 2°C. Sau 30 phút, alyl bromua (0,194ml, 2,247mmol) được bổ sung vào. bể làm nguội được thế bằng bể nước ở nhiệt độ trong phòng. Sau 70 phút, hỗn hợp này được tôi bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (cột 40g, chất rửa giải: 5% đến 30% etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục chất đồng phân không đối quang phân cực rõ hơn.

Bước D. (3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metoxypiperiđin-2-on



Dung dịch tetrabutylamoni florua 1,0M trong THF (1,484ml, 1,484mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3R,5R,6S)-3-alyl-1-((S)-1-((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metoxypiperiđin-2-on (260mg, 0,371mmol; Ví dụ 203, Bước C) trong THF (1ml). Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp này được phân bố giữa nước và etyl axetat. Dung dịch nước NH_4Cl bão hòa được bổ sung vào để phá hủy nhũ tương. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (cột 12g, chất rửa giải: 35% đến 100% etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước E. N-((S)-2-((3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metoxy-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)-N-metylxyclopropansulfonamit



N-metylxyclopropansulfonamit (109mg, 0,804mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metoxypiperiđin-2-on (124mg, 0,268mmol; Ví dụ 203, Bước D) trong toluen (1,3ml). Hỗn hợp này được tháo rỗng và nạp đầy lại bằng argon (5 X). Xyanometylentributylphosphoran (0,211ml, 0,804mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được tháo rỗng và nạp đầy lại bằng argon (5 X). Hỗn hợp này được làm tăng nhiệt độ trong bể dầu ở 70°C trong 12 giờ sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 ngày ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được nạp vào silicagel và sản phẩm được rửa giải bằng 20% đến 60% etyl axetat/hexan. Cặn được tinh chế thêm

một lần nữa theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (cột 12g, chất rửa giải: 10% đến 60% etylaxetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

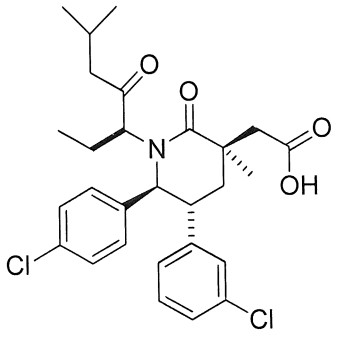
Bước F. Axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metoxy-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục thu được từ N-((S)-2-((3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metoxy-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)-N-metylxyclopropansulfonamit (theo Ví dụ 203, Bước E) theo quy trình tương tự với quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F.

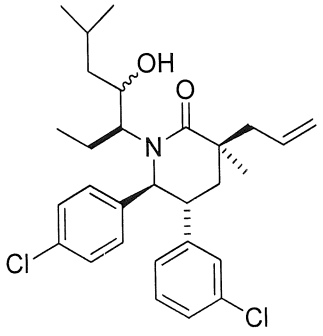
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,59 (t, *J*=7,53 Hz, 3 H) 1,02 -1,05 (m, 2 H) 1,16 - 1,27 (m, 2 H) 1,59 - 1,77 (m, 1 H) 1,85 – 1,99 (m, 2 H) 2,22 - 2,40 (m, 1 H) 2,75 (d, *J*=13,30 Hz, 1 H) 2,84 – 2,98 (m, 6 H) 3,03 - 3,16 (m, 2 H) 3,26 (d, *J*=15,65 Hz, 1 H) 3,52 (s, 3 H) 4,99 (d, *J*=10,76 Hz, 1 H) 6,91 – 6,97 (m, 2 H) 7,02 (s, 1 H) 7,10 - 7,20 (m, 2 H) 7,22 - 7,31 (m, 3 H). Phổ khối (ESI) m/z = 597,1 (M+1).

VÍ DỤ 204

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-6-metyl-4-oxoheptan-3-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S)-4-hyđroxy-6-metylheptan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



Dung dịch isobutylmagie bromua 2M (878µl, 1,742mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanal (1,755mmol) (theo Ví dụ 91, Bước C) trong THF (5ml) ở 0°C trong khí quyển N_2. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa (dung dịch nước NaCl bão hòa), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: građien rửa giải 15% đến 35% EtOAc/Hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm hai chất đồng phân không đối quang.

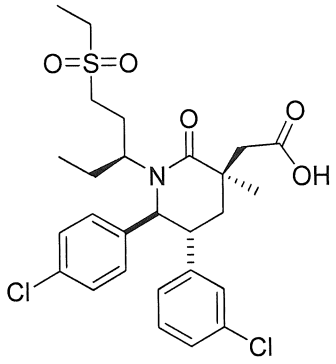
Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-6-metyl-4-oxoheptan-3-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Natri periođat (204mg, 0,995mmol), tiếp theo ruteni(III) clorua hyđrat (5,38mg, 0,024mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy nhanh chứa 120mg (0,239mmol) (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S)-4-hyđroxy-6-metylheptan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 204, Bước A) trong hỗn hợp gồm 1,5ml nước, 1,0ml axetonitril và 1,0ml CCl_4. Sau khi được khuấy kỹ trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng này được axit hóa (bằng dung dịch axit xitric 10%) và pha loãng bằng EtOAc. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua Celite® (do J.T. Baker, Phillipsberg, NJ cung cấp, điatomit) và dịch lọc được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: građien rửa giải 10% đến 20% iPrOH/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

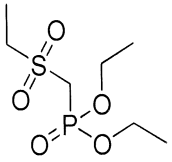
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,64 (t, *J* = 8,0 Hz, 3 H), 0,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 3 H), 0,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 3 H), 1,21 (m, 1 H), 1,39 (s, 3H), 1,82 (m, 1 H), 210-2,45 (m, 7 H), 2,87 (dd, *J* = 16,0, 12 Hz, 2 H), 3,09 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 3,26 (m, 1 H), 4,44 (d, *J* =8,0 Hz, 1 H), 6,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,90–7,02 (m, 3 H), 7,08 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,23 (d, J =8,0 Hz, 2 H); MS (ESI) 531,1 $[M + H]^+$.

Ví dụ 205

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(etylsulfonyl)pentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



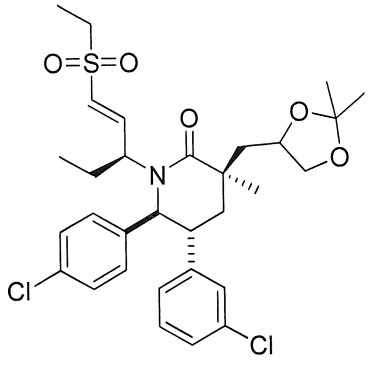
Bước A. Đietyl etylsulfonylmetylphosphonat



Axit meta-cloperoxybenzoic (2,63g, 15,2mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa đietyl etylthiometylphosphonat (do Aldrich, St. Louis, MO cung cấp) (0,912ml, 4,71mmol) trong điclometan (47,1ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 25°C trong thời gian 24 giờ. Dung môi phản ứng được loại bỏ trong chân không, nguyên liệu thô này được pha loãng bằng đietyl ete, và sau đó được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (3X). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng đục.

Bước B. (3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-((2,2-đimetyl-1,3-đioxolan-4-yl)

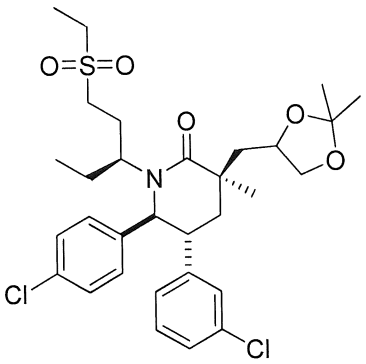
metyl)-1-((S,E)-1-(etylsulfonyl)pent-1-en-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



Butyllithi (177µl, 0,443mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa đietyl etylsulfonylmetylphosphonat (153mg, 0,625mmol; Ví dụ 202, Bước A) trong THF (2,60ml) ở -78°C. Sau 30 phút, dung dịch chứa (2S)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-((2,2-đimetyl-1,3-đioxolan-4-yl)metyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanal (135mg, 0,260mmol; Ví dụ 150, Bước D) trong THF (0,50ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 15 phút ở -78°C và sau đó được khuấy ở 25°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa dung dịch amoni clorua bão hòa và EtOAc (2X), và sau đó các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (cột 4g, chất rửa giải: 0% đến 40% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng đục.

Bước C. (3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-((2,2-đimetyl-1,3-đioxolan-4-yl)

metyl)-1-((S)-1-(etylsulfonyl)pentan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



Chất xúc tác của Crabtree (7,74mg, 9,61µmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-((2,2-đimetyl-1,3-đioxolan-4-yl)metyl)-1-((S,E)-1-(etylsulfonyl)pent-1-en-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (65,0mg, 0,107mmol; Ví dụ 205, Bước B) trong 1,2-đicloetan (1,07ml) ở 25°C. Hệ phản ứng (bình phản ứng chịu áp hyđro hóa) được sục khí hyđro 3X, nén áp bằng hyđro ở áp suất 3447,38 kilopascal, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 25°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit, rửa bằng DCM, và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng đục.

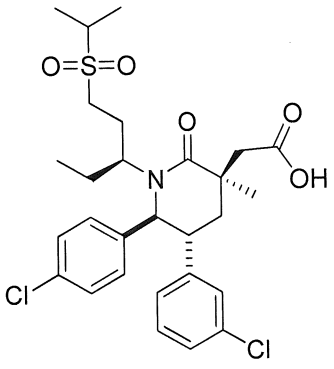
Bước D. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(etylsulfonyl)pentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Dung dịch chứa chất phản ứng Jones (crom (VI) oxit) (138µl, 0,172mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa (3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-((2,2-đimetyl-1,3-đioxolan-4-yl)metyl)-1-((S)-1-(etylsulfonyl)pentan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (70,0mg, 0,115mmol; Ví dụ 202, Bước C) trong THF (1,15ml) ở 25°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước và EtOAc (2X), và sau đó các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (cột Eclipse (do Agilient Technologies, Santa Clara, CA cung cấp), chất rửa giải: 30% đến 75% axetonitril/nước) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng đục.

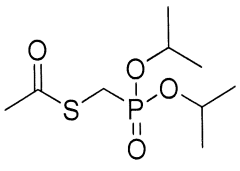
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,58 (t, *J* = 7,34 Hz, 3 H), 1,43 (t, *J* = 7,46 Hz, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,51 - 1,57 (m, 1 H), 1,86 (dt, *J* = 14,55, 7,40 Hz, 1 H), 1,98 (dd, *J* = 12,84, 5,75 Hz, 1 H), 2,04 (dd, *J* = 13,94, 2,45 Hz, 1 H), 2,16 - 2,23 (m, 2 H), 2,76 (d, *J* = 15,16 Hz, 1 H), 2,97 - 3,04 (m, 5 H), 3,11 - 3,20 (m, 1 H), 3,24 - 3,38 (m, 1 H), 4,58 (d, *J* = 10,51 Hz, 1 H), 6,75 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 7,05 (d, *J* = 4,89 Hz, 2 H), 7,09 - 7,14 (m, 1 H), 7,14 - 7,18 (m, 1 H), 7,23 - 7,27 (m, 2 H); MS (ESI) 554,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 206

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(isopropylsulfonyl)pentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

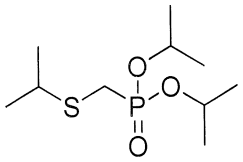


Bước A. S-(điisopropoxyphosphoryl)metyl etanthioat



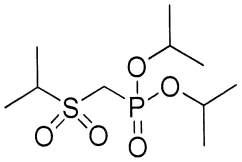
Kali thioaxetat (3,75g, 32,8mmol), tiếp theo là tetrabutylamoni iođua (0,36g, 0,97mmol), được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa điisopropyl bromometylphosphonat (5,00g, 19,3mmol) trong N,N-đimetylformamit (15,4ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 85°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội và phân bố giữa nước và EtOAc (3X) và các lớp được tách. Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (cột 24g, chất rửa giải: 0% đến 90% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng đục.

Bước B. Điisopropyl isopropylthiometylphosphonat



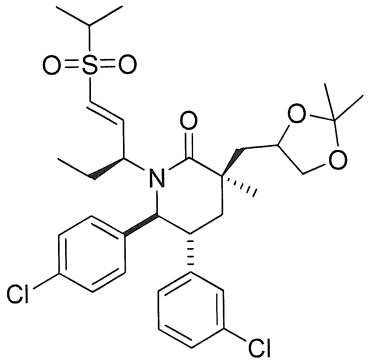
Natri metoxit (7,87ml, 3,93mmol), tiếp theo 2-brompropan (0,44ml, 4,72mmol), được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa S-(điisopropoxyphosphoryl)metyl etanthioat (1,00g, 3,93mmol; Ví dụ 206, Bước A) trong metanol (39,3ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Dung môi phản ứng được loại bỏ trong chân không và nguyên liệu thô này được phân bố giữa nước và EtOAc (2X) và các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng EtOAc và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (cột 40g, chất rửa giải: 0% đến 75% DCM/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng đục.

Bước C. Điisopropyl isopropylsulfonylmetylphosphonat



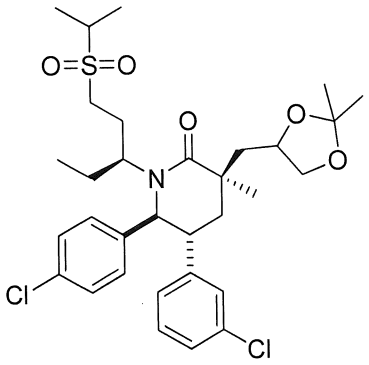
Điisopropyl isopropylthiometylphosphonat được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở đề mục này theo quy trình được bộc lộ trong Ví dụ 205, Bước A và được tách ra ở dạng rắn màu trắng đục.

Bước D. (3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-((2,2-đimetyl-1,3-đioxolan-4-yl-)metyl)-1-((S,E)-1-(isopropylsulfonyl)pent-1-en-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



(2S)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-((2,2-đimetyl-1,3-đioxolan-4-yl)metyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanal (theo Ví dụ 150, Bước D) được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở đề mục như được bộc lộ trong Ví dụ 205, Bước B và được tách ra ở dạng rắn màu trắng đục.

Bước E. (3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-((2,2-đimetyl-1,3-đioxolan-4-yl)metyl)-1-((S)-1-(isopropylsulfonyl)pentan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



(3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-((2,2-đimetyl-1,3-đioxolan-4-yl)metyl)-1-((S,E)-1-(isopropylsulfonyl)pent-1-en-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở đề mục như được bộc lộ trong Ví dụ 205, Bước C và được tách ra ở dạng rắn màu trắng đục.

Bước F. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(isopropylsulfonyl)pentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

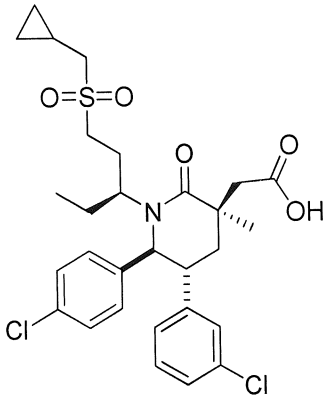
(3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-((2,2-đimetyl-1,3-đioxolan-4-yl)metyl)-1-((S)-1-(isopropylsulfonyl)pentan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on được

chuyển hóa thành hợp chất nêu ở đề mục như được bộc lộ trong Ví dụ 205, Bước D và được tách ra ở dạng rắn màu trắng đục.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,55 (t, J = 6,55 Hz, 3 H), 1,43 (d, J = 6,26 Hz, 6 H), 1,49 (br. s., 3 H), 1,81 - 1,96 (m, 1 H), 1,98 - 2,10 (m, 2 H), 2,14 - 2,25 (m, 1 H), 2,27 - 2,41 (m, 1 H), 2,77 (d, J = 15,85 Hz, 2 H), 2,95 - 3,07 (m, 3 H), 3,09 - 3,19 (m, 2 H), 3,19 - 3,31 (m, 1 H), 4,65 (d, J = 10,56 Hz, 1 H), 6,75 (d, J = 7,24 Hz, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 7,01 - 7,10 (m, 2 H), 7,12 (d, J = 7,63 Hz, 1 H), 7,14 - 7,19 (m, 1 H), 7,23 - 7,27 (m, 2 H); MS (ESI) 568,2 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 207

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(xyclopropylmetylsulfonyl)pentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



(2S)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-((2,2-đimetyl-1,3-đioxolan-4-

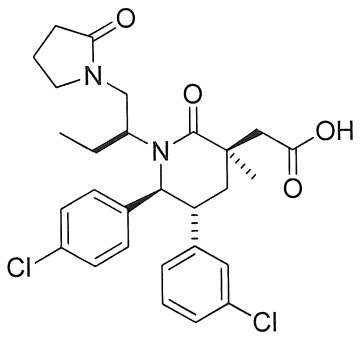
yl)metyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanal (theo Ví dụ 150, Bước D) với điisopropyl (xyclopropylmetylsulfonyl)metylphosphonat (điều chế được ở dạng rắn màu trắng đục theo cách tương tự quy trình trong Ví dụ 206, các bước A và B) được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở đề mục này theo trình tự các bước như được bộc lộ trong Ví dụ 205. Hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng đục.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,39 - 0,48 (m, 2 H), 0,56 (t, J = 7,10 Hz, 3 H), 0,74 - 0,86 (m, 2 H), 1,13 - 1,25 (m, 1 H), 1,48 (br. s., 3 H), 1,51 - 1,59 (m, 1 H), 1,79 - 1,94 (m, 1 H), 1,97 - 2,11 (m, 2 H), 2,13 - 2,24 (m, 1 H), 2,24 - 2,42 (m, 1 H), 2,78 (d, J = 14,87 Hz, 1 H), 2,92 (d, J = 5,28 Hz, 2 H), 2,97 - 3,11 (m, 3 H), 3,16 (t, J = 11,54 Hz, 1 H), 3,21 - 3,33 (m, 1 H), 4,62 (d, J = 10,37 Hz, 1 H), 6,75 (d, J = 7,04 Hz,

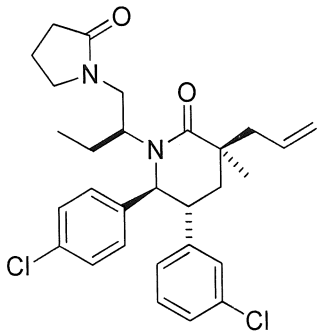
1 H), 6,96 (br. s., 1 H), 7,01 - 7,20 (m, 4 H), 7,21 - 7,27 (m, 2 H); MS (ESI) 580,2 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 208

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(2-oxopyroliđin-1-yl)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic



Bước A. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(2-oxopyroliđin-1-yl)butan-2-yl)piperiđin-2-on



Natri triaxetoxyhyđroborat (200mg, 0,945mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanal (84mg, 0,189mmol; Ví dụ 91, Bước C), etyl 4-aminobutyrat hyđroclorua (127mg, 0,756mmol) và axit axetic (3 giọt) trong DCE/MeOH (theo tỷ lệ 3/1, 4,0ml) ở 25°C. Sau khi được khuấy ở 25°C trong 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách bổ sung dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa trên nước đá và chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa (1 × dung dịch nước NaCl bão hòa) và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (građien rửa giải: axetonitril trong nước với 0,1% TFA) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

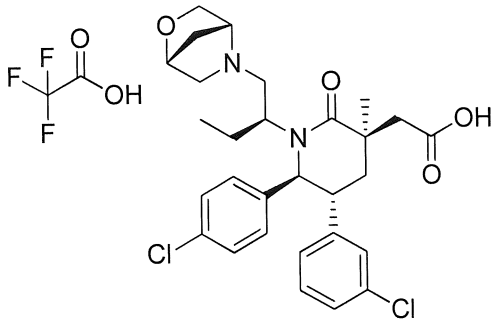
Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(2-oxopyroliđin-1-yl)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục thu được từ ((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(2-oxopyroliđin-1-yl)butan-2-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 208, Bước A) theo quy trình tương tự với quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F.

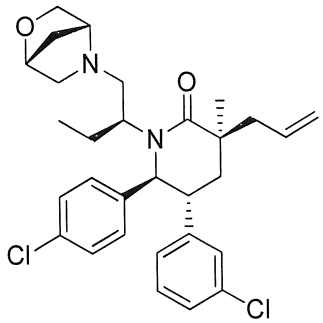
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,55 (t, *J* = 8,0 Hz, 3 H), 1,52 (s, 3 H), 1,65 (m, 1 H), 1,90-2,28 (m, 5 H), 2,58 (m, 2 H), 2,75 (d, *J* = 12,0 Hz,1 H), 3,02 (d, *J* = 12,0 Hz, 1 H), 3,08 (m, 3 H), 3,47 (m, 2 H), 3,99 (m, 1 H), 4,37 (d, *J* =12,0 Hz, 1 H), 6,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,89–7,00 (m, 3 H), 71,0 (t, J= 8,0 Hz, 1 H), 7,16 (m, 1 H), 7,26 (d, *J* = 4,0 Hz, 2 H); MS (ESI) 531,1 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 209

Axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-((1R,4R)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan-5-yl)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic – muối của TFA



Bước A. (3S,5R,6S)-1-((S)-1-((1R,4R)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan-5-yl)butan-2-yl)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on



(1R,4R)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan (Butora, G.; Goble, S.; Pastemak, A.; Yang, L.; Zhou, C.; Moyes, C. công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2008/0081803

(50mg, 0,504mmol), tiếp theo là natri triaxetoxybohyđrua (95mg, 0,448mmol) và axit axetic (1,2µl, 0,022mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanal (100mg, 0,224mmol; Ví dụ 91, Bước C) trong DCE (2ml) . Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp này được tôi bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa dung dịch. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (2X). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: 1% đến 5% metanol/điclometan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước B. 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-((1R,4R)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan-5-yl)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic axit - muối TFA

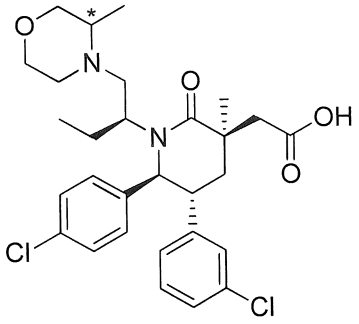
4-metylmorpholin N-oxit (29mg, 0,25mmol) và 5 giọt dung dịch nước OsO_4 4% được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-1-((S)-1-((1R,4R)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptan-5-yl)butan-2-yl)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on (87mg, 0,17mmol; Ví dụ 209, Bước A) trong THF (0,8ml), nước (0,4ml), và *t*-butanol (0,4ml). Sau khi 18 giờ, chất phản ứng Jones (0,20ml) được bổ sung vào. Sau 24 giờ, 50ml nước được bổ sung vào hỗn hợp này và sau đó hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3X). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, làm khô trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột: cột Gemini-NX C_{18} 5um; do Phenomonex, Torrance, CA cung cấp; chất rửa giải: 0% đến 100% MeCN + 0,1% dung dịch nước TFA + 0,1% TFA, trong 20 phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,95 - 1,17 (m, 3 H) 1,30 - 1,53 (m, 5 H) 1,75 - 1,95 (m, 1 H) 2,03 - 2,17 (m, 2 H) 2,18 - 2,32 (m, 2 H) 2,37 - 2,54 (m, 1 H) 2,59 - 2,79 (m, 2 H) 2,80 - 2,94 (m, 1 H) 3,17 - 3,32 (m, 1 H) 3,73 - 3,93 (m, 2 H) 3,95 - 4,14 (m, 1 H) 4,40 - 4,55 (m, 2 H) 4,56 - 4,65 (m, 1 H) 4,90 - 5,23 (m, 1 H) 6,58 - 6,73 (m, 1 H) 6,93 - 7,02 (m, 1 H) 7,04 – 7,09 (m, 1 H) 7,14 (d, *J*=7,43 Hz, 2 H) 7,23 - 7,36 (m, 3 H). Phổ khối (ESI) m/z = 545,2 (M+1).

VÍ DỤ 210

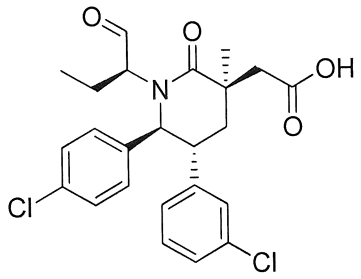
Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-((S)-3-metylm-

orpholino)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-((R)-3-metylmorpholino)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



**hóa học lập thể không xác định*

Bước A. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((2S)-1-oxobutan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic



Đimetylsulfoxit (0,047ml, 0,663mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch ở -78°C chứa oxalyl clorua (0,166ml, 0,332mmol) trong điclometan (2ml). Sau mười phút, axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (140mg, 0,301mmol; Ví dụ 185) trong điclometan (2ml) được bổ sung nhỏ giọt vào. Sau 15 phút, trietylamin (0,210ml, 1,507mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp này được làm ấm đến 0°C trong 10 phút và sau đó được tôi bằng dung dịch nước axit xitric 10%. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và chiết bằng điclometan (2 X). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((2S)-1-(3-metylmorpholino)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

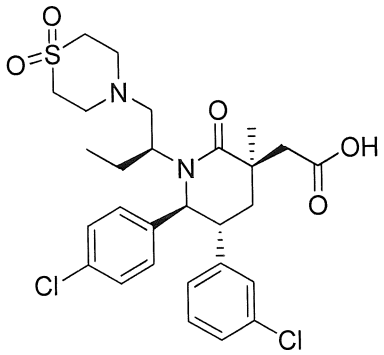
3-metylmorpholin (do Enamin Ltd, Kiev, Ukraine cung cấp) (0,471ml, 4,15mmol) và natri triaxetoxybohyđrua (880mg, 4,15mmol) được bổ sung vào dung

dịch chứa axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-oxobutan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic (960mg, 2,076mmol; Ví dụ 210, Bước A) trong 1,2-đicloetan (15ml). Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp này được tôi bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa. Hỗn hợp này được chiết bằng điclometan (2 X). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: 1% đến 10% metanol/điclometan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất đồng phân không đối quang chính. Hóa học lập thể của tâm không đối xứng 3-morpholin chưa được biết rõ.

^1H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ ppm 0,50 (t, J=7,53 Hz, 3 H) 1,02 (d, J=6,26 Hz, 3 H) 1,46 (s, 3 H) 1,54 - 1,68 (m, 1 H) 1,85 - 1,98 (m, 2 H) 2,01 – 2,06 (m, 1 H) 2,15 - 2,28 (m, 2 H) 2,58 - 2,89 (m, 4 H) 2,97 - 3,13 (m, 2 H) 3,26 - 3,37 (m, 1 H) 3,55 - 3,71 (m, 2 H) 3,77 - 3,85 (m, 1 H) 3,90 (d, J=10,96 Hz, 1 H) 4,78 (d, J=10,17 Hz, 1 H) 6,77 (dt, J=7,48, 1,54 Hz, 1 H) 6,82 - 6,96 (m, 2 H) 6,97 - 7,02 (m, 1 H) 7,08 - 7,30 (m, 4 H). Phổ khối (ESI) m/z = 547,2 (M+1).

VÍ DỤ 211

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(thiomorpholino-1,1-đi-oxit)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



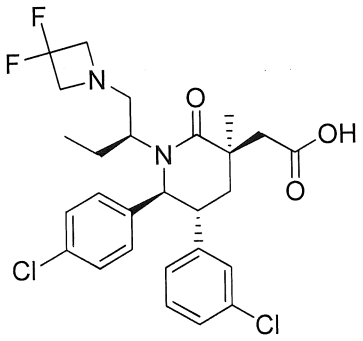
Thiomorpholin 1,1-đioxit (0,128g, 0,947mmol), natri triaxetoxybohyđrua (0,093g, 0,438mmol), và 2 giọt axit axetic được bổ sung vào dung dịch chứa axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-oxobutan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic (0,101g, 0,219mmol; Ví dụ 210, Bước A) trong 1,2-đicloetan (3ml). Sau khi khuấy trong 2 ngày, hỗn hợp này được tôi bằng nước. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (2 X). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô. Màng không màu được tinh chế

theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột: cột Gemini-NX C_{18} 5um; do Phenomonex, Torrance, CA cung cấp; chất rửa giải: 0% đến 100% MeCN + 0,1% dung dịch nước TFA + 0,1% TFA, trong 20 phút). Các phân đoạn chứa sản phẩm được chuyển sang phễu chiết và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và điclometan được bổ sung vào. Lớp nước được chiết ngược bằng điclometan. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,66 (t, *J*=7,14 Hz, 3 H) 1,46 (s, 4 H) 1,53 - 1,64 (m, 1 H) 1,78 - 1,91 (m, 1 H) 1,99 - 2,26 (m, 5 H) 2,77 (d, *J*=15,06 Hz, 1 H) 2,91 - 3,17 (m, 9 H) 4,41 (d, *J*=9,98 Hz, 1 H) 6,73 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 6,90 – 6,91 (m 1 H) 7,09 - 7,22 (m, 2 H) 7,23 - 7,30 (m, 4 H). Phổ khối (ESI) m/z = 581,2 (M+1).

VÍ DỤ 212

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(3,3-đifloazetiđin-1-yl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



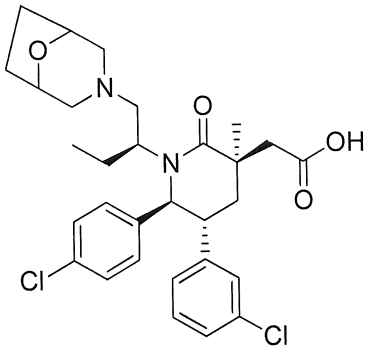
3,3-đifloazetiđin hyđroclorua (55,7mg, 0,430mmol) tiếp theo là natri triaxetoxybohyđrua (91mg, 0,430mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-oxobutan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic (99mg, 0,215mmol; Ví dụ 210, Bước A) trong 1,2-đicloetan (3ml). Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp này được tôi bằng nước. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (2 X). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột: Gemini-NX C_{18} 5um cột; do Phenomonex, Torrance, CA cung cấp; chất rửa giải: 0% đến 100% MeCN + 0,1% dung dịch nước TFA + 0,1% TFA, trong 20 phút). Các phân đoạn chứa sản phẩm được chuyển sang phễu chiết và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và điclometan được bổ sung vào. Lớp nước được

chiết ngược bằng điclometan. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và dịch lọc được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, axetonitril-d_3) δ ppm 0,48 (t, *J*=7,53 Hz, 3 H) 1,32 (s, 3 H) 1,46 - 1,62 (m, 1 H) 1,68 - 1,82 (m, 1 H) 1,90 - 1,98 (m, 2 H) 2,01 – 2,05 (m 1 H) 2,13 - 2,23 (m, 1 H) 2,40 (dd, *J*=12,42, 4,99 Hz, 1 H) 2,67 - 2,78 (m, 1 H) 2,82 - 2,92 (m, 1 H) 3,16 - 3,29 (m, 1 H) 3,43 - 3,70 (m, 4 H) 4,55 (d, *J*=10,37 Hz, 1 H) 6,96 (td, *J*=4,35, 1,66 Hz, 1 H) 7,03 - 7,10 (m, 1 H) 7,12 - 7,21 (m, 4 H) 7,23 - 7,31 (m, 2 H). Phổ khối (ESI) m/z = 539,0 (M+1).

VÍ DỤ 213

Axit 2-((3R,5R,6S)-1-((2S)-1-(8-oxa-3-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



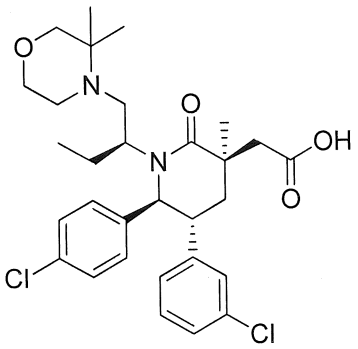
48,7mg (0,43mmol) 8-oxa-3-azabixyclo[3.2.1]octan được bổ sung vào dung dịch chứa axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-oxobutan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic (99mg, 0,215mmol; Ví dụ 210, Bước A) trong DCE (3ml) (Connolly, T.; Considine, J.; Ding, Z.; Forsatz, B.; Jennings, M.; MacEwan, M.; McCoy, K.; Place, D.; Sharma, A.; Sutherland, K. *Organic Process Research & Development*. **2010**, 14(2), 459-465. Lưu ý: viện dẫn đến muối của HCl). Natri triaxetoxybohyđrua (91mg, 0,430mmol) được bổ sung tiếp theo là axit axetic (1,2µl, 0,022mmol). Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp này được phân bố giữa dung dịch nước HCl 5% và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (rửa giải: 0% đến 100% MeCN + 0,1% dung dịch nước TFA + 0,1% TFA, trong 20 phút). Các phân đoạn chứa sản phẩm được chuyển sang phễu chiết và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và điclometan được bổ sung vào. Lớp nước

được chiết ngược bằng điclometan. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và dịch lọc được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,37 - 0,53 (m, 3 H) 1,48 - 1,58 (m, 4 H) 1,83 - 2,15 (m, 7 H) 2,18 - 2,31 (m, 2 H) 2,50 (s, 2 H) 2,60 (d, *J*=10,76 Hz, 1 H) 2,70 (d, *J*=15,65 Hz, 1 H) 2,96 - 3,17 (m, 4 H) 4,29 - 4,42 (m, 2 H) 4,55 (d, *J*=10,56 Hz, 1 H) 6,65 (dt, *J*=7,68, 1,44 Hz, 1 H) 6,94 - 7,02 (m, 1 H) 7,06 - 7,13 (m, 1 H) 7,14 - 7,21 (m, 1 H) 7,21 - 7,33 (m, 4 H). Phổ khối (ESI) m/z = 559,2 (M+1).

VÍ DỤ 214

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(3,3-đimetylmorpholino)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



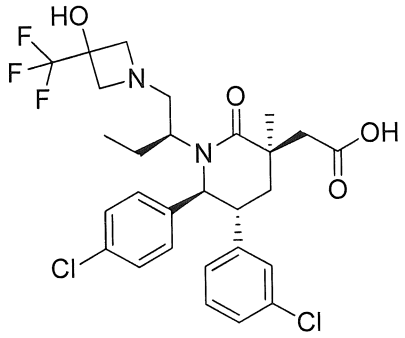
45,9mg (0,303mmol) 3,3-đimetylmorpholin hyđroclorua (Cottle, D.; Jeltsch, A.; Stoudt, T.; Walters, D. *Journal of Organic Chemistry.* **1946**, 11(3), 286-91.; Lưu ý: viện dẫn đến bazơ tự do) và natri triaxetoxybohyđrua (64,2mg, 0,303mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-oxobutan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic (70mg, 0,151mmol; Ví dụ 210, Bước A) trong DCE (3ml). Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp này được pha loãng bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM (2X). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và dịch lọc được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lớp mỏng điều chế trên silicagel (rửa giải: 50% etyl axetat/hexan). Sản phẩm chứa các phân đoạn được gom vốn, cô và tinh chế lại theo phương pháp sắc ký lớp mỏng điều chế trên silicagel (rửa giải: 10% MeOH/DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,47 – 0,51 (m 3 H) 0,92 - 1,07 (m, 6 H) 1,26

(s, 3 H) 1,44 – 1,48 (m 6 H) 1,83 - 1,98 (m, 2 H) 1,99 - 2,08 (m, 1 H) 2,14 - 2,52 (m, 3 H) 3,34 – 3,37 (m 1 H) 3,42 - 3,52 (m, 1 H) 3,57 - 3,69 (m, 1 H) 3,87 (d, *J*=10,96 Hz, 1 H) 4,86 (d, *J*=11,15 Hz, 1 H) 6,77 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 6,94 - 7,05 (m, 1 H) 7,08 - 7,30 (m, 6 H). Phổ khối (ESI) m/z = 561,3 (M+1).

VÍ DỤ 215

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(3-hyđroxy-3-(triflometyl)azetiđin-1-yl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

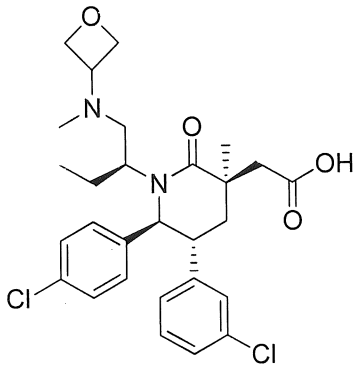


53,8mg (0,303mmol) 3-(triflometyl)azetiđin-3-ol hyđroclorua (công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2007/0275930) và natri triaxetoxybohyđrua (64,2mg, 0,303mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-oxobutan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic (70mg, 0,151mmol; Ví dụ 210, Bước A) trong DCE (3ml). Sau khi khuấy trong 18 giờ, hỗn hợp này được phân bố giữa nước và DCM. Lớp nước được rửa bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và dịch lọc được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lớp mỏng điều chế trên silicagel (rửa giải: 50% etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

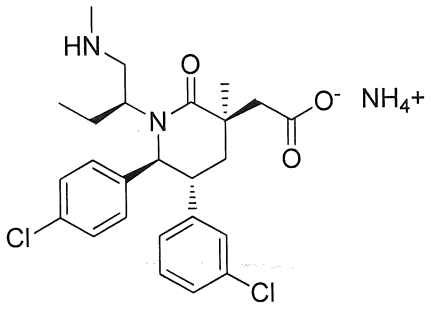
^{1}H NMR (400 MHz, MeOH) δ ppm 0,51 (t, *J*=7,43 Hz, 3 H) 1,36 (s, 3 H) 1,50 - 1,66 (m, 1 H) 1,71 - 1,86 (m, 1 H) 2,09 - 2,26 (m, 2 H) 2,38 (dd, *J*=12,52, 3,91 Hz, 1 H) 2,52 - 2,64 (m, 1 H) 2,75 (br. s., 1 H) 2,93 (d, *J*=14,87 Hz, 1 H) 3,11 - 3,27 (m, 2 H) 3,28 - 3,43 (m, 3 H) 3,66 - 3,79 (m, 2 H) 4,62 (d, *J*=10,56 Hz, 1 H) 6,86 - 6,98 (m, 1 H) 7,03 (s, 1 H) 7,09 - 7,22 (m, 4 H) 7,27 (d, *J*=7,24 Hz, 2 H). Phổ khối (ESI) m/z = 587,2 (M+1).

VÍ DỤ 216

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(metyl(oxetan-3-yl)amino)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(metylamino)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic - muối amoni



Metylamin hyđroclorua (117mg, 1,736mmol), tiếp theo là natri triaxetoxybohyđrua (184mg, 0,868mmol), được bổ sung vào dung dịch chứa axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-oxobutan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic (201mg, 0,434mmol; Ví dụ 210 Bước A) trong DCE (3ml). Sau 4 giờ, hỗn hợp này được pha loãng bằng metanol và DCM, lọc, và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: 20% đến 100% etylaxetat/hexan tiếp theo là DCM:MeOH:NH_4OH theo tỷ lệ 6:1:0,1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(metyl(oxetan-3-yl)amino)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

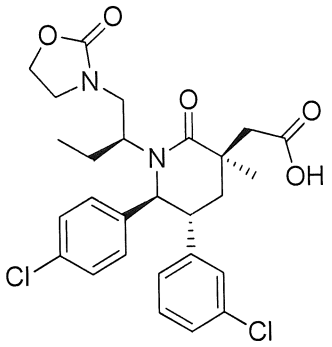
Muối amoni của axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(metylamino)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (61mg, 0,123mmol) thu được ở bước A tiếp theo là natri triaxetoxybohyđrua (78mg, 0,370mmol) và 3 giọt AcOH được bổ sung vào dung dịch chứa oxetan-3-on (17,78mg, 0,247mmol) trong DCE (3ml). Sau 45 phút, 3ml MeOH và oxetan-3-on (12mg, 0,17mmol) được bổ sung

vào. Sau khi khuấy qua đêm, oxetan-3-on (12mg, 0,17mol) và natri triaxetoxybohyđrua (60mg, 0,32mmol) được bổ sung vào. Sau 24 giờ, hỗn hợp này được pha loãng bằng metanol và làm bay hơi trên silicagel. Chất rắn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: 0% đến 100% [DCM/MeOH/NH_4OH theo tỷ lệ 6:1:0,1] trong DCM). Sản phẩm chứa các phân đoạn được gom vốn, cô và tinh chế lại theo phương pháp sắc ký lớp mỏng điều chế trên silicagel (rửa giải: 10%MeOH/DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

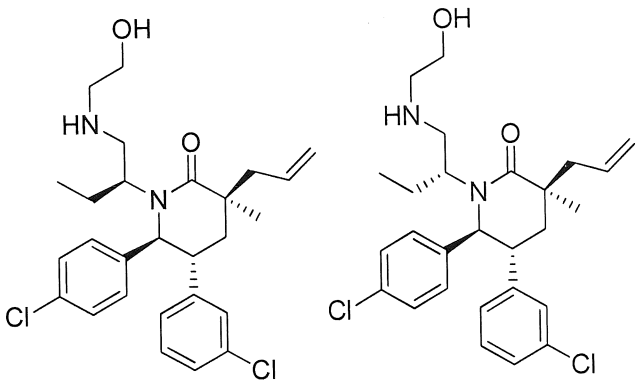
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,51 (t, *J*=7,53 Hz, 3 H) 0,78 - 0,93 (m, 1 H) 1,14 - 1,32 (m, 3 H) 1,87 – 1,95 (m 1 H) 2,04 (d, *J*=13,30 Hz, 1 H) 2,12 (s, 3 H) 2,19 - 2,38 (m, 2 H) 2,71 (d, *J*=15,65 Hz, 1 H) 2,99 - 3,15 (m, 3 H) 3,44 - 3,60 (m, 1 H) 4,44 - 4,81 (m, 6 H) 6,81 (d, *J*=7,24 Hz, 1 H) 6,94 - 7,04 (m, 2 H) 7,09 - 7,21 (m, 2 H) 7,23 - 7,31 (m, 3 H). Phổ khối (ESI) m/z = 533,2 (M+1).

VÍ DỤ 217

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(2-oxooxazoliđin-3-yl)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic

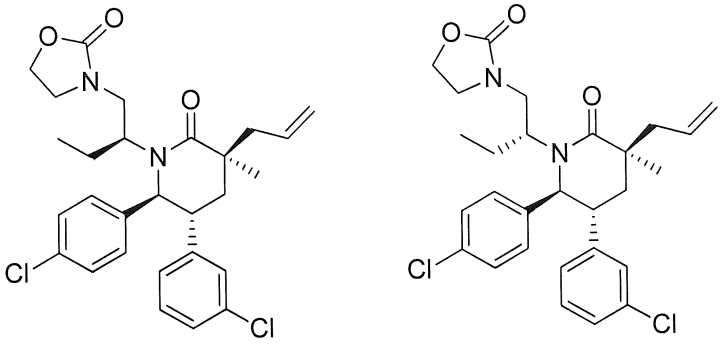


Bước A. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-((2-hyđroxyetyl)-amino)butan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on và (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((R)-1-((2-hyđroxyetyl)amino)butan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



(S)-2-((3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanal (180mg, 0,405mmol; Ví dụ 91, Bước C) trong $ClCH_2CH_2Cl$ (1ml) được khuấy với natri triaxetoxybohyđrua (172mg, 0,81mmol), etanolamin (0,04ml, 0,73mmol) và axit axetic (0,06ml, 1,013mmol) ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ, vào thời điểm đó phân tích theo phương pháp LC-MS cho thấy rằng sự có mặt của sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp này được phân bố giữa dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và CH_2Cl_2. Lớp hữu cơ được cô, và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký (silica gel, hexan/EtOAc, sau đó EtOAc/MeOH, đến 15%) để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm hai chất đồng phân không đối quang theo tỷ lệ 1:1. MS (ESI) m/z = 489 (M+1).

Bước B. 3-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)oxazoliđin-2-on và 3-((R)-2-((3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)oxazoliđin-2-on



Hỗn hợp gồm (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-((2-hyđroxyetyl)amino)butan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on và (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((R)-1-((2-hyđroxyetyl)amino)butan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (60mg, 0,123mmol; Ví dụ 217, Bước A) được trộn với 1,1'-carbonyldiimiđazol (99 mg, 0,61mmol) và 1,8-điazabixyclo[5.4.0]undec-7-en (37mg, 0,245mmol) trong 1,4 đioxan (1ml). Hỗn hợp này được làm tăng nhiệt độ đến 100°C trong bể dầu trong 18 giờ. Hỗn hợp này được để nguội đến nhiệt độ môi trường, pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước ba lần. Sau đó, sản phẩm thô được lọc qua đệm silicagel và Na_2SO_4 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. MS (ESI) m/z = 515 (M+1).

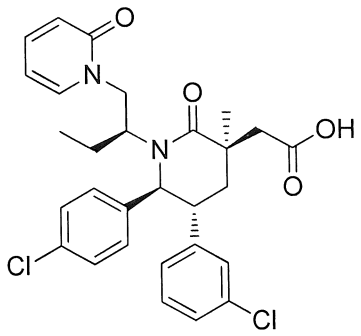
Bước C. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((2S)-1-(5-metyl-2-oxooxazoliđin-3-yl)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hỗn hợp thu được trong Ví dụ 217, Bước B theo quy trình tương tự với quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F. Hỗn hợp gồm hai chất đồng phân không đối quang được tách, mà sau đó được tinh chế theo phương pháp tách không đối xứng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (250 x 30mm Chiralpak® IC cột (do CHIRAL TECHNOLOGIES, INC., West Chester, PA, USA cung cấp) với MeOH 32g/phút (20mM NH_3)).

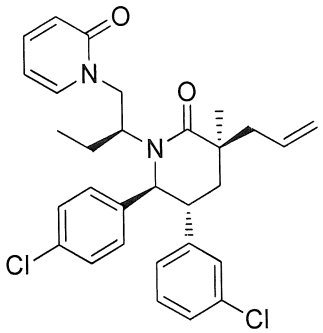
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ ppm 0,57 (t, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,70 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,25 (t, 1H), 2,78 (br, 1H), 2,98 (br, 1H), 3,13 (m, 3H), 3,62 (m, 2H), 3,85 (br, 1H), 4,40 (m, 3H), 6,67 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,99 (br, 2H), 7,14 (m, 2H), 7,24 (m, 2 H). MS (ESI) m/z = 533 (M+1).

VÍ DỤ 218

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(2-oxopyriđin-1(2H)-yl)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic



Bước A. (3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



(3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (60mg, 0,134mmol; Ví dụ 91, Bước C) được trộn với triphenylphosphin (42mg, 0,161mmol), 2-hyđroxypyriđin (14,1mg. 0,148mmol) và điisopropyl azođicarboxylat (0,029ml, 0,148mmol) trong toluen trong bình đáy tròn 3

cổ đã được sấy trong lò. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 18 giờ trong khí quyển nitơ. Dung môi được làm bay hơi. Sau đó, cặn này được tinh chế theo phương pháp sắc ký (silica gel, hexan/EtOAc, theo tỷ lệ 1:0 đến 2:3) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu không màu.

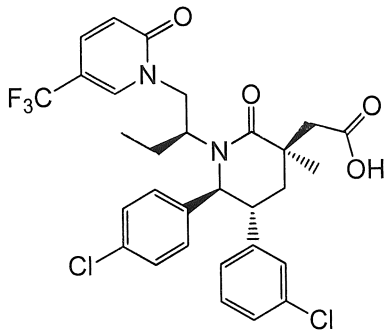
Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(2-oxopyriđin-1(2H)-yl)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic

THF, nước được bổ sung vào bình đáy tròn loại dung tích 25 ml được nạp (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (35mg, 0,067mmol; Ví dụ 218, Bước A) (cho đến khi hỗn hợp phản ứng trở nên đục và duy trì hiện tượng đục này bằng cách khuấy nhẹ), và tBuOH (cho đến khi hỗn hợp phản ứng đục trở thành trong mờ). 4-Metylmorpholin 4-oxit monohyđrat (13,6mg, 0,10mmol) được bổ sung vào, tiếp theo là dung dịch nước osmi tetroxit 4% khối lượng (0,016ml, 0,067mmol). Hỗn hợp phản ứng này được để khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 16 giờ để hoàn thành bước tạo ra điol. Chất phản ứng Jones (70µl) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung vào hỗn hợp thu được và tiếp tục khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng nước, pha loãng bằng EtOAc, và chiết bằng EtOAc bổ sung (3 x 8ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và dịch lọc được cô. Cặn màu xanh nhạt được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm 0,53 (t, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,85 (t, 1H), 2,03 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 6,71 (m, 4H), 7,70 (m, 4H), 7,26 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,77 (m, 1H). Phổ khối (ESI) m/z = 541 (M+1).

VÍ DỤ 219

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(2-oxo-5-(triflometyl)pyriđin-1(2H)-yl)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic

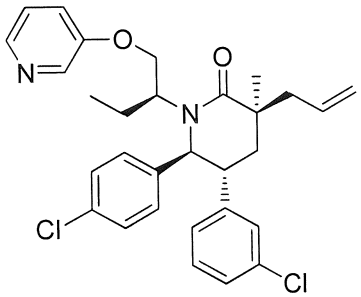


Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(2-oxo-5-(triflometyl)pyriđin-1(2H)-yl)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic được điều chế bằng cách áp dụng quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 218 bằng cách sử dụng 2-hyđroxy-5-(triflometyl)pyriđin, và tri-n-butylphosphin, azođicarboxylic đipiperiđin ở bước A.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ ppm 0,54 (t, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,60 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 2,77-2,93 (m, 2H), 3,13 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 6,50 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,91 (br, 2H), 7,03 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,69 (m, 2H). Phổ khối (ESI) m/z = 609 (M+1).

VÍ DỤ 220

(3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(pyriđin-3-yloxy)butan-2-yl)piperiđin-2-on

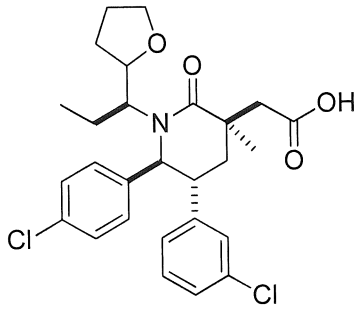


(3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(pyriđin-2-yloxy)butan-2-yl)piperiđin-2-on (10mg) được điều chế như được bộc lộ trong Ví dụ 218 bằng cách sử dụng 3-hyđroypyriđin thay cho 2 hyđroxypyriđin.

^{1}H NMR (MeOH-d_4, 500 MHz) δ ppm 0,62 (m, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,70 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 4,11 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,15-7,28 (m, 6H), 7,81 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,56 (s, 1H). Phổ khối (ESI) m/z = 541 (M+1).

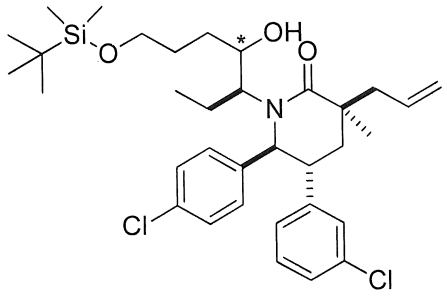
VÍ DỤ 221

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((1S)-1-(tetrahyđrofuran-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic (chất đồng phân 1)



** hóa học lập thể không xác định*

Bước A. (3S,5R,6S)-3-alyl-1-((3S)-7-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-4-hyđroxyheptan-3-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on



** hóa học lập thể không xác định*

Chất phản ứng Grignard thu được từ (3-brompropoxy)(tert-butyl)đimetylsilan được điều chế trên quy mô 1,8mmol theo: Minguez, et al. *Biorg. Med. Chem* **11**, 3335, 2003 ở dạng dung dịch màu xám trong THF (~3ml). Khoảng 1,5ml chất phản ứng Grignard được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa (S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanal (100mg, 0,22mmol; Ví dụ 91, Bước C) trong THF (1ml) ở nhiệt độ môi trường. Sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng trong etyl axetat và rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa dung dịch tiếp theo là dung dịch nước NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và cô. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silic đioxit rửa giải bằng etyl axetat/hexan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang.

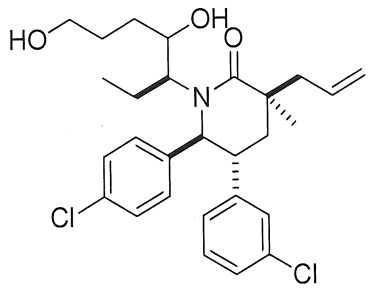
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) các tín hiệu đại diện:

chất đồng phân không đối quang chính δ ppm 1,17 (s, 3H), 4,25 (d *J*=10,6 Hz, 1H).

chất đồng phân không đối quang phụ δ ppm 1,21 (s, 3H), 4,37 (d, *J*=10,6 Hz, 1H).

Phổ khối (ESI) m/z = 618,4 (M+1).

Bước B. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S)-4,7-đihyđroxyheptan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



Dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-1-((3S)-7-(tert-butylđimetylsilyloxy)-4-hyđroxyheptan-3-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on (127mg, 0,21mmol; Ví dụ 221, Bước A) trong THF (1,5ml) được xử lý bằng tetrabutylamoni florua (0,62ml dung dịch 1M trong THF, 0,62mmol) ở nhiệt độ môi trường trong 1,5 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silic đioxit rửa giải bằng etyl axetat/hexan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang.

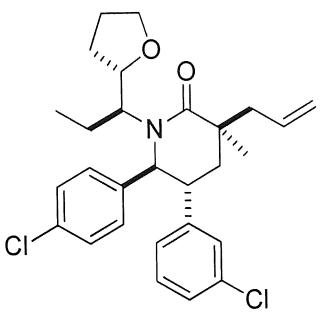
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) các tín hiệu đại diện:

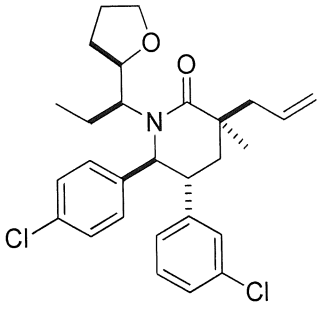
chất đồng phân không đối quang chính δ ppm 1,15 (s, 3H), 4,26 (d *J*=10,6 Hz, 1H),

chất đồng phân không đối quang phụ δ ppm 1,20 (s, 3H), 4,31 (d, *J*=10,6 Hz, 1H).

Phổ khối (ESI) m/z = 504,3 (M+1).

Bước C. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-((S)-tetrahyđrofuran-2-yl)propyl)piperiđin-2-on và (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-((R)-tetrahyđrofuran-2-yl)propyl)piperiđin-2-on





Dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S)-4,7-đihyđroxyheptan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (55mg, 0,11mmol; Ví dụ 221, Bước B) và triphenylphosphin (57,2mg, 0,22mmol) trong điclometan (2ml) được xử lý bằng (E)-đietyl điazen-1,2-đicarboxylat (0,033ml, 0,22mmol) ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silic đioxit rửa giải bằng etyl axetat/hexan tạo ra một trong số các hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất đồng phân không đối quang chính là hợp chất rửa giải ra đầu tiên, tiếp theo là chất đồng phân không đối quang phụ.

(3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((1S)-1-(tetrahyđrofuran-2-yl)propyl)piperiđin-2-on (chất đồng phân không đối quang chính; hợp chất rửa giải ra đầu tiên)

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ ppm 0,65 (t, J=7,43 Hz, 3H) 1,20 (s, 3H) 1,51-1,58 (m, 3H), 1,71 (m, 3H), 1,83-1,97 (m, 4H), 2,54-2,57 (dd, *J*=7,53, 3,62 Hz, 2H), 3,08-3,14 (ddd, *J*=13,01, 10,47, 3,72 Hz, 1H), 3,53-3,58 (m, 2H), 3,73-3,77 (m, 1H), 4,30 (d, *J*=10,56 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 5,11 (d, *J*=4 Hz, 1H), 5,74-5,84 (m, 1H), 6,62-6,64 (d, *J*=8 Hz, 1 H), 6,86 (s, 3H), 7,02 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,04-7,09 (s, 1H), 7,15 (d, *J*=4Hz, 2H). Phổ khối (ESI) m/z = 486,3 (M+1).

(3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((1S)-1-(tetrahyđrofuran-2-yl)propyl)piperiđin-2-on (chất đồng phân không đối quang phụ; hợp chất rửa giải ra thứ hai)

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,47 (t, *J*=7,53 Hz, 3H), 1,10-1,21 (m, 4H), 1,36-1,46 (m, 1H), 1,51 (s, 1H), 1,73-2,06 (m, 5H), 2,45-2,59 (m, 3H), 3,07-3,14 (ddd, *J*=13,60, 10,56, 3,23 Hz, 1 H) 3,70 - 3,80 (m, 2 H) 4,37 (d, *J*=0,59 Hz, 1 H) 4,69 (d, *J*=10,76 Hz, 1 H) 5,14 - 5,23 (m, 2H) 5,75 - 5,85 (m, *J*=17,17, 9,83, 7,43,7,43 Hz, 1H) 6,68 (dt, *J*=7,38, 1,59 Hz, 1H) 6,90 – 6,94 (m, 3H) 7,04 (m, 2H), 7,12 (d, *J*=8Hz, 2H). Phổ khối (ESI) m/z = 486,3 (M+1)

Bước D. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((1S)-1-(tetrahyđrofuran-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic axit (chất đồng phân 1)

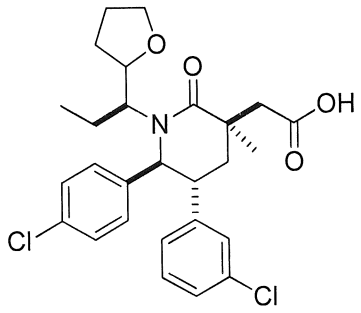
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((1S)-1-(tetrahyđrofuran-2-yl)propyl)piperiđin-

2-on (chất đồng phân không đối quang chính; hợp chất rửa giải ra đầu tiên; Ví dụ 121, Bước C) theo quy trình tương tự với quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,61 (t, *J*=7,63 Hz, 3 H) 1,34(s, 3 H) 1,46 - 1,56 (m, 2 H) 1,72 (s, br, 3 H) 1,82-1,89 (m, 2 H) 2,00 - 2,14 (m, 2 H) 2,61 (d, *J*=13,89 Hz, 2 H)2,76 - 2,84 (m, 2 H) 3,20 (dd, *J*=13,30, 7,24 Hz, 2 H) 3,29 (br. s., 1 H) 3,73 (td, *J*=7,87, 5,18 Hz, 1 H) 4,34 (d,*J*=10,37 Hz, 1 H) 6,68(dd, *J*=7,43, 1,56 Hz, 1 H) 6,87 (s, 1 H) 7,00 - 7,15 (m, 4 H) 7,14 (dd, *J*=8,12, 0,5 Hz, 2 H). Phổ khối (ESI) m/z = 504,3 (M+1)

VÍ DỤ 222

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((1S)-1-(tetrahyđrofuran-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic (chất đồng phân 2)



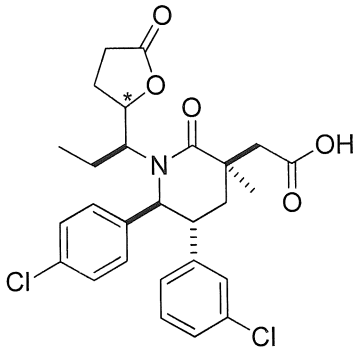
** hóa học lập thể không xác định*

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((1S)-1-(tetrahyđrofuran-2-yl)propyl)piperiđin-2-on (chất đồng phân không đối quang phụ; hợp chất rửa giải ra thứ hai; Ví dụ 121, Bước C) theo quy trình tương tự với quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,46 (t, *J*=7,63 Hz, 3 H) 1,15-1,26 (m, 3 H) 1,36 (s, br. 3H), 1,46-1,50 (m, 1H), 1,79-1,85 (m, 4H), 2,05-2,09 (dd, *J*=12, 4 Hz, 1H), 2,17 (t, *J*=12 Hz, 1H), 2,51 (s, br, 1H), 2,66 (d, *J*=12 Hz, 1 H), 2,77 (d, *J*=12 Hz, 1 H), 3,76 (m, 2 H), 4,68 (d, *J*=8nHz, 1H), 6,76 (d, *J*=8 Hz, 1H), 6,92-7,03 (m, 3H), 7,06 (d, *J*=2,2 Hz, 2H), 7,16 (d, *J*=8,8 Hz, 2H). Phổ khối (ESI) m/z = 504,3 (M+1)

VÍ DỤ 223

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((1S)-1-(5-oxotetrahyđrofuran-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic



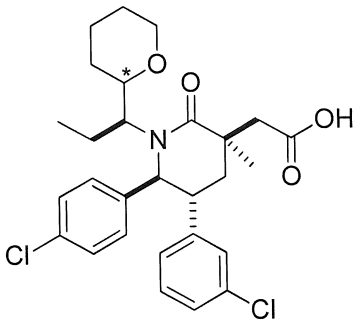
** hóa học lập thể không xác định*

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng quy trình oxy hóa quy trình theo 221, nhưng bằng cách sử dụng dư lượng lớn natri periođat (7 đương lượng) và cho phản ứng trong khoảng thời gian dài (18 giờ).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,7 (s, be, 3H), 1,42 (s, br, 3H), 1,68-1,75 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 2,21-2,24 (m, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,49-2,67 (m, 3H), 2,97 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 4,60 (d, *J*=8Hz, 1H), 6,96 (m, 1H), 7,10 (s, 1H) 7,13-7,19 (m, 2H), 7,31 (s, br, 4H). Phổ khối (ESI) m/z = 518,2 (M+1).

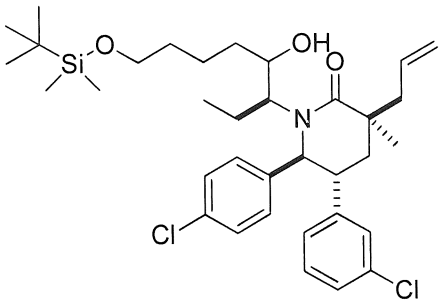
VÍ DỤ 224

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((1S)-1-(tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic (chất đồng phân 1)



** hóa học lập thể không xác định*

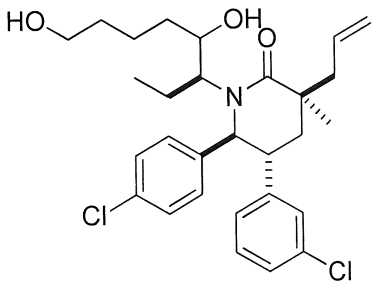
Bước A. (3S,5R,6S)-3-Alyl-1-((3S)-8-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)-4-hyđroxyoctan-3-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang theo quy trình tương tự với quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 221, Bước A, thay thế (4-clobutoxy)(tert-butyl)đimetylsilan cho (3-brompropoxy)(tert-butyl)đimetylsilan trong khi việc điều chế chất phản ứng Grignard.

Phổ khối (ESI) m/z = 632,2 (M+1).

Bước B. (3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S)-4,8-đihyđroxyoctan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục thu được từ (3S,5R,6S)-3-alyl-1-((3S)-8-((tert-butylđi-metylsilyl)oxy)-4-hyđroxyoctan-3-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 224, Bước B) bằng cách áp dụng quy trình tương tự với quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 221, Bước B. Tỷ lệ chất đồng phân không đối quang được quan sát thấy theo phương pháp cộng hưởng từ (NMR) là khoảng 2:1.

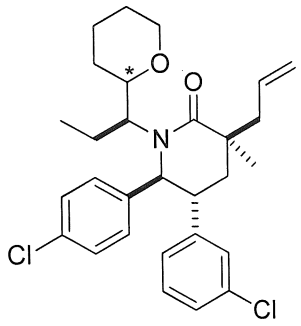
^{1}H NMR (400 MHz, d_4-metanol) các tín hiệu đại diện:

chất đồng phân không đối quang chính δ ppm 0,45 (t, *J*=7,6 Hz, 3H), 4,76 (d, *J*=12 Hz, 1H).

chất đồng phân không đối quang phụ: δ ppm 0,54 (t, *J*=7,6 Hz, 3H), 4,53 (d, *J*=12 Hz, 1H).

m/z = 518,2 (M+1).

Bước C. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((1S)-1-(tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)propyl)piperiđin-2-on



** hóa học lập thể không xác định*

Dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S)-4,8-đihyđroxyoctan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (31mg, 0,060mmol; hỗn hợp chất đồng phân không đối quang; Ví dụ 224, Bước B) và triphenylphosphin (31,4mg, 0,12mmol) trong điclometan (1,5ml) được xử lý bằng (E)-đietyl điazen-1,2-đicarboxylat (0,02ml, 0,12mmol) ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silic đioxit rửa giải bằng etyl axetat/hexan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang.

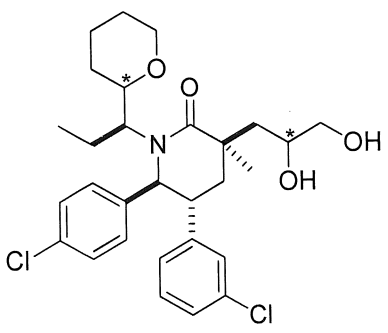
^{1}H NMR (400 MHz, *d*4-Metanol) các tín hiệu đại diện:

chất đồng phân không đối quang chính δ ppm 0,46 (t, *J*=8 Hz, 3H), 4,75 (d, *J*=12 Hz, 1H).

chất đồng phân không đối quang phụ δ ppm 0,55 (t, *J*=8 Hz, 3H), 4,53 (d, *J*=12 Hz, 1H).

Phổ khối (ESI) m/z = 500,2 (M+1)

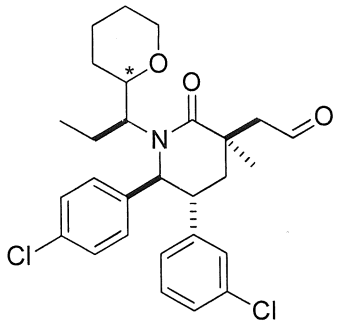
Bước D. (3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-(2,3-đihyđroxypropyl)-3-metyl-1-((1S)-1-(tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)propyl)piperiđin-2-on



** hóa học lập thể không xác định*

Dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((1S)-1-(tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)propyl)piperiđin-2-on (3mg, 5,99µmol; Ví dụ 224, Bước C) trong THF (37,5µl), H_2O (25µl) và t-butanol (21µl) được xử lý bằng 4-metylmorpholin N-oxit (2,45mg, 0,021mmol) và osmi tetroxit 2,5% trong t-BuOH (2µl, 0,15µmol) ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước, rồi dung dịch nước NaCl bão hòa và làm khô trên natri sulfat. Sau khi cô, hỗn hợp đồng phân không đối quang được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. Phổ khối (ESI) m/z = 534,1 (M+1)

Bước E. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((1S)-1-(tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetalđehyt



** hóa học lập thể không xác định*

Dung dịch chứa (3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-(2,3-đihyđroxypropyl)-3-metyl-1-((1S)-1-(tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)propyl)piperiđin-2-on (3mg, 5,61µmol; Ví dụ 224, Bước D) trong nước (20,0µl) và THF (40,0µl) được xử lý bằng natri periođat (3,60mg, 0,02mmol). Sau khi chất kết tủa được tạo ra, metanol (40µl) được bổ sung vào để tạo ra nhũ tương mà được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch nước NaCl bão hòa và chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên natri sulfat, lọc và dịch lọc được cô để tạo ra hỗn hợp gồm hai chất đồng phân không đối quang mà được sử dụng ở bước tiếp theo. Phổ khối (ESI) m/z = 502,1 (M+1)

Bước F. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((1S)-1-(tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic axit (chất đồng phân 1)

Dung dịch chứa 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((

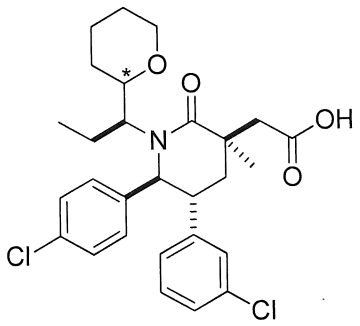
1S)-1-(tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetalđehyt (3mg, 5,97µmol; hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể, Ví dụ 224, Bước E) trong dung dịch chứa kali phosphat monobazơ 1,25M trong nước (0,050ml), t-butanol (0,050ml) và 2-metylbut-2-en 2,0M trong THF (0,15ml, 0,30mmol) được xử lý bằng natri clorit (2,16mg, 0,024mmol) ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch natri thiosulphat 1M (0,03ml). Sau 10 phút, hỗn hợp này được axit hóa bằng dung dịch kali bisulphat 1M (0,03ml) và chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa và làm khô trên khan natri sulfat. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (rửa giải: 0% đến 100% MeCN + 0,1% dung dịch nước TFA + 0,1% TFA, trong 20 phút) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất đồng phân rửa giải ra đầu tiên.

^{1}H NMR (400 MHz, *MeOH-D4*) δ ppm 0,51 (t, *J*=8 Hz, 3H), 1,03 (m, 1H), 1,32 (s, br, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,96 (m, 3H), 2,19-2,22 (m, 2H), 2,60 (d, *J*=12 Hz, 1H), 2,99 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,51 (m. 1H), 3,85 (m, 1H), 4,57 (d, *J*=12 hZ, 1H), 6,97-6,99 (m, 1H), 7,06 (s, br, 1H), 7,15-7,21 (m, 3H), 7,29-7,31 (d, *J*=8 Hz, 2H). Phổ khối (ESI) m/z = 518,2 (M+1).

Rửa giải tiếp tạo ra hợp chất theo Ví dụ 225 ở dạng chất đồng phân rửa giải ra thứ hai.

VÍ DỤ 225

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((1S)-1-(tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic (chất đồng phân 2)



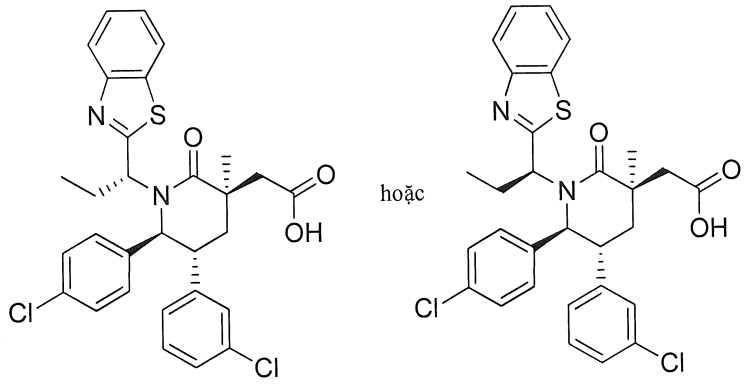
** hóa học lập thể không xác định*

^{1}H NMR (400 MHz, *MeOH-d4*) δ ppm 0,39 (t, *J*=8 Hz, 3H), 1,00-1,07 (m, 1H), 1,18-1,20 (m, 1H), 1,32 (s, br, 1H), 1,37 (s, br, 3H), 1,50-1,68 (m, 4H), 1,86 (m, 2H), 2,15-2,19 (m, 2H), 2,58 (d, *J*=16 Hz, 1H), 2,96 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,52 (m,

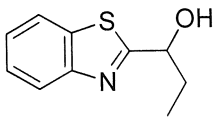
1H), 3,89-3,94 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,71 (d, *J*=8 HZ, 1H), 6,94 (m, 1H), 7,03 (s, br, 1H), 7,14-7,20(m, 4H), 7,28-7,30 (d, *J*=8 HZ, 2H). Phổ khối (ESI) m/z = 518,2 (M+1)

VÍ DỤ 226

Axit 2-((3R,5R,6S)-1-((R)-1-(benzo[d]thiazol-2-yl)propyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(benzo[d]thiazol-2-yl)propyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (chất đồng phân 1)

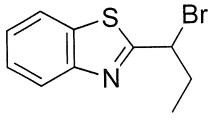


Bước A. 1-(Benzo[d]thiazol-2-yl) propan-1-ol



Etylmagie bromua (1,0 M dung dịch trong THF, 12,0ml, 12,0mmol, 2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 1,3-benzothiazol-2-carbalđehyt (0,96g, 5,88mmol) trong THF (15,0ml), từ từ trong thời gian 15 phút (quan sát thấy hiện tượng tỏa nhiệt). Dung dịch màu đỏ sẫm thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 55 phút, sau đó được tôi bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa dung dịch (4ml). Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (0% đến 70% EtOAc trong hexan građien) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu đỏ.

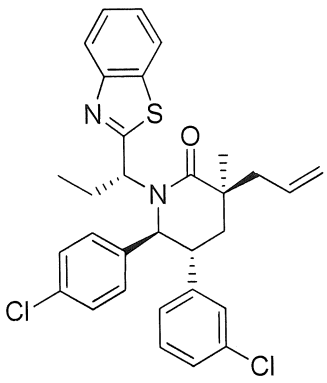
Bước B. 2-(1-brompropyl)benzo[d]thiazol

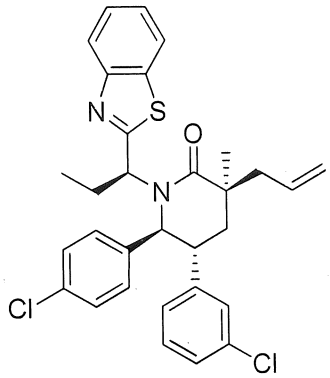


Triphenylphosphin (1,8g, 6,86mmol, 1,5 đương lượng), tiếp theo carbon tetrabromua (2,22g, 6,69mmol, 1,5 đương lượng), được bổ sung vào dung dịch ở 0°C

chứa 891,4mg (4,61mmol) 1-(benzo[d]thiazol-2-yl)propan-1-ol (theo Ví dụ 1, Bước A) trong THF (12,0ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong 35 phút, sau đó được để ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (0% đến 50% EtOAc trong hexan gradien) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu tối.

Bước C. (3S,5R,6S)-3-Alyl-1-((R)-1-(Benzo[d]thiazol-2-yl)propyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on và (3S,5R,6S)-3-alyl-1-((S)-1-(benzo[d]thiazol-2-yl)propyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on





Dung dịch chứa 300mg (0,801mmol) (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 71, Bước D) trong DMF (1ml) được bổ sung vào huyền phù chứa natri hyđrua (dịch phân tán 60% trong dầu, 100,0mg, 2,500mmol, 3,1 đương lượng) trong DMF (1ml) ở 0°C trong thời gian 1 phút. Sau 5 phút, dung dịch chứa 576,7mg (2,25mmol, 2,8 đương lượng) 2-(1-brompropyl)benzo[d]thiazol (theo Ví dụ 226, Bước B) trong DMF (1ml) được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp thu được được để ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng nước, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột Agilent Eclipse Plus C18 (do Agilent Technologies, Santa Clara, CA cung cấp), 0,1% TFA trong CH3CN/H2O, gradien 70% đến 90% trong 25 phút) tạo ra hỗn hợp gồm các hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

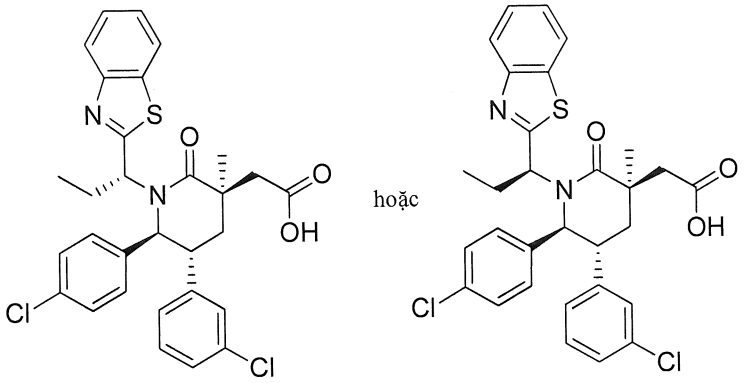
Bước D. Axit 2-((3R,5R,6S)-1-((R)-1-(benzo[d]thiazol-2-yl)propyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(benzo[d]thiazol-2-yl)propyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (chất đồng phân 1)

Natri periođat (154,2mg, 0,721mmol, 4,1 đương lượng), tiếp theo ruteni(III) clorua hyđrat (11,0mg, 0,049mmol, 0,27 đương lượng), được bổ sung vào dung dịch chứa 97,5mg (0,177mmol) (3S,5R,6S)-3-alyl-1-((R)-1-(benzo[d]thiazol-2-yl)propyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 226, Bước C) trong axetonitril (1ml), nước (1,5ml), và carbon tetraclorua (1ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,75 giờ, sau đó được cho qua bộ lọc cỡ 0,45µm để loại bỏ cặn rắn còn lại, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột Agilent Eclipse Plus C18 (do Agilent Technologies, Santa Clara, CA cung cấp), 0,1% TFA trong CH3CN/H2O, građien 40% đến 80% trong 25 phút) tạo ra một trong số các hợp chất nêu ở đề mục này là chất đồng phân rửa giải ra đầu tiên ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 1,05 (t, *J*=7,46 Hz, 3 H) 1,55 (s, 3 H) 2,10 - 2,32 (m, 3 H) 2,41 - 2,54 (m, 1 H) 2,87 - 2,98 (m, 2 H) 3,16 - 3,25 (m, 1 H) 4,62 (d, *J*=10,27 Hz, 1 H) 4,81 (dd, *J*=8,56, 6,85 Hz, 1 H) 6,71 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H) 6,80 (d, *J*=8,07 Hz, 2 H) 6,88 (d, *J*=8,31 Hz, 2 H) 6,96 (s, 1 H) 7,03 - 7,10 (m, 1 H) 7,16 (dd, *J*=7,95, 0,86 Hz, 1 H) 7,42 - 7,47 (m, 1 H) 7,48 - 7,54 (m, 1 H) 7,85 (t, *J*=8,19 Hz, 2 H). Phổ khối (ESI) m/z = 567 (M+1).

VÍ DỤ 227

Axit 2-((3R,5R,6S)-1-((R)-1-(benzo[d]thiazol-2-yl)propyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(benzo[d]thiazol-2-yl)propyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (chất đồng phân 2)

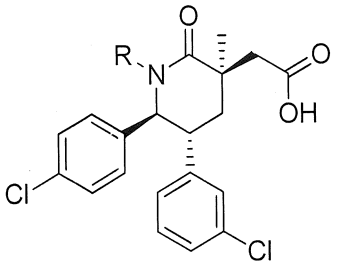


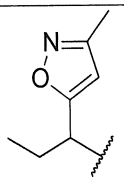
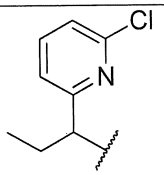
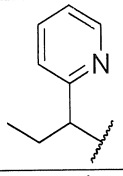
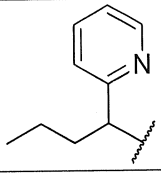
Một trong số các hợp chất nêu ở đề mục này (Chất đồng phân 2) được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-1-((S)-1-(benzo[d]thiazol-2-yl)propyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-

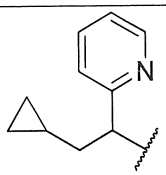
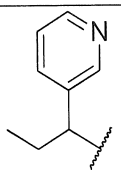
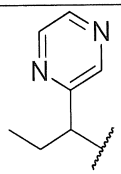
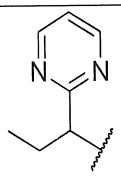
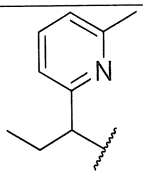
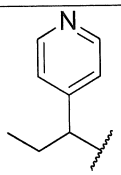
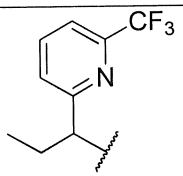
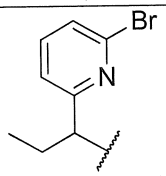
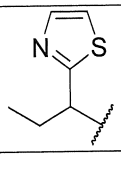
clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 226, Bước C) ở dạng chất đồng phân rửa giải thứ hai như được bộc lộ trong Ví dụ 226, Bước D.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,77 (t, *J*=7,34 Hz, 3 H) 1,39 (s, 3 H) 2,03 - 2,16 (m, 2 H) 2,16 - 2,24 (m, 1 H) 2,58 (dt, *J*=14,61, 7,49 Hz, 1 H) 2,82 - 2,98 (m, 2 H) 3,20 - 3,29 (m, 1 H) 4,75 - 4,84 (m, 2 H) 6,75 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H) 6,94 (s, 1 H) 7,00 (d, *J*=8,31 Hz, 2 H) 7,05 - 7,11 (m, 3 H) 7,13 - 7,17 (m, 1 H) 7,44 - 7,49 (m, 1 H) 7,53 (t, *J*=7,46 Hz, 1 H) 7,87 (d, *J*=8,07 Hz, 1 H) 8,01 (d, *J*=8,07 Hz, 1 H). Phổ khối (ESI) m/z = 567 (M+1).

Các hợp chất theo các Ví dụ 228 đến 240 cũng được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 71, Bước D) như được bộc lộ trong Ví dụ 226, thay 2-(1-brompropyl)benzo[d]thiazol trong Ví dụ 226, Bước C, bằng lượng tương đương alkylhalogenua thích hợp. (Các chất phản ứng) alkylhalogenua cần thiết được điều chế như được bộc lộ trong từng ví dụ.



Ví dụ	R	Chất phản ứng được sử dụng
228		5-(1-brompropyl)-3-metylisoxazol
229		2-(1-brompropyl)-6-clopyriđin
230		2-(1-brompropyl) pyriđin
231		2-(1-brombutyl) pyriđin

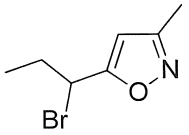
232		2-(1-bromo-2-xyclopropyletyl) pyriđin
233		3-(1-brompropyl) pyriđin
234		2-(1-brompropyl) pyrazin
235		2-(1-brompropyl) pyrimiđin
236		2-(1-brompropyl)-6-metylpyriđin
237		4-(1-brompropyl) pyriđin
238		2-(1-brompropyl)-6-(triflometyl)pyriđin
239		2-(1-brompropyl)-6-brompyriđin
240		2-(1-brompropyl) thiazol

VÍ DỤ 228

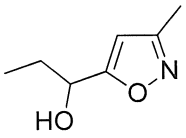
Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(3-metylisoxazol-5-yl)propyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((R)-1-(3-metylisoxazol-5-yl)propyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,74 (t, *J*=7,43 Hz, 3 H) 1,33 (s, 3 H) 1,90 – 2,11 (m, 2 H) 2,14 – 2,29 (m, 5 H) 2,90 (q, *J*=7,24 Hz, 2 H) 3,37 – 3,47 (m, 1 H) 4,47 (t, *J*=7,14 Hz, 1 H) 4,60 (d, *J*=10,37 Hz, 1 H) 5,70 (s, 1 H) 6,80 (dt, *J*=7,48, 1,54 Hz, 1 H) 6,90 - 7,02 (m, 3 H) 7,04-7,19 (m, 4 H). Phổ khối (ESI) m/z = 515 (M+1).

Tổng hợp 5-(1-brompropyl)-3-metylisoxazol:



Bước A. 1-(3-metylisoxazol-5-yl)propan-1-ol



Etylmagie bromua (3,60ml, 10,81mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa 3-metylisoxazol-5-carbalđehyt (0,801g, 7,21mmol) trong 10ml THF ở -78°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -78°C trong thời gian 2 giờ, sau đó được tôi bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa, và chiết bằng ete (3x80ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và dịch lọc được làm bay hơi để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng 10% đến 60% EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. Phổ khối (ESI) m/z = 142,2 (M+1).

Bước B. 5-(1-brompropyl)-3-metylisoxazol

CBr_4 (1,730g, 5,22mmol) và triphenylphosphin (1,423g, 5,42mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-(3-metylisoxazol-5-yl)propan-1-ol (0,589g, 4,17mmol) trong 15ml THF. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Chất rắn được lọc bỏ, và rửa bằng THF. Dịch lọc được cô và phần cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng 5% đến 30% EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. Phổ khối (ESI) m/z = 204,2 (M+1).

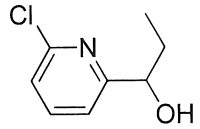
VÍ DỤ 229

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(6-clopyriđin-2-yl)propyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((R)-1-(6-clopyriđin-2-yl)propyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δppm 0,77 (t, *J*=7,43 Hz, 3 H) 1,30 (s, 3 H) 1,99 - 2,13 (m, 2 H) 2,15-2,37 (m, 2 H) 2,70 – 2,90 (m, 2 H) 3,20 (ddd, *J*=12,96, 9,73, 3,33 Hz, 1 H) 4,56 (t, *J*=7,24 Hz, 1 H) 4,84 (d, *J*=9,98 Hz, 1 H) 6,82 (dt, *J*=7,43, 1,56 Hz, 1 H) 6,88 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 6,99 – 7,24 (m, 7 H) 7,47 (t, *J*=7,73 Hz, 1 H). Phổ khối (ESI) m/z = 545 (M+1).

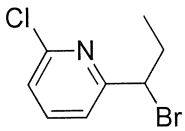
Tổng hợp 2-(1-brompropyl)-6-clopyriđin:

Bước A. 1-(6-Clopyriđin-2-yl)propan-1-ol



Dung dịch etylmagie bromua 3,0M trong đietyl ete (3,53ml, 10,60mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa 6-clopicolinalđehyt (1,00g, 7,06mmol) trong 20ml THF ở -78°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -78°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa, và chiết bằng ete (3 x 100ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng 10% đến 60% EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. Phổ khối (ESI) m/z = 172 (M+1).

Bước B. 2-(1-brompropyl)-6-clopyriđin



Hỗn hợp gồm 1-(6-clopyriđin-2-yl)propan-1-ol (0,497g, 2,90mmol), CBr_4 (1,2g, 3,62mmol) và triphenylphosphin (0,987g, 3,76mmol) trong 25ml THF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Chất rắn được lọc bỏ và rửa bằng THF. Dịch lọc được cô và phần cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên

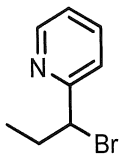
silicagel, rửa giải bằng 10% đến 50% EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. Phổ khối (ESI) m/z = 236 (M+1).

VÍ DỤ 230

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(pyriđin-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((R)-1-(pyriđin-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,75 (t, *J*=7,43 Hz, 3H), 1,21 - 1,31 (m, 3H), 1,93 - 2,10 (m, 2H), 2,10 - 2,23 (m, 1H), 2,50 (dt, *J*=14,77, 7,48 Hz, 1H), 2,75 (d, *J*=13,89 Hz, 1H), 2,97 (d, *J*=14,28 Hz, 1H), 3,09 - 3,25 (m, 1H), 4,65 (dd, *J*=8,22, 6,06 Hz, 1H), 4,95 (d, *J*=9,00 Hz, 1H), 6,80 (d, *J*=7,63 Hz, 1H), 6,89 (d, *J*=8,22 Hz, 2H), 7,02 - 7,21 (m, 6H), 7,34 (d, *J*=7,83 Hz, 1H), 7,54 (td, *J*=7,68, 1,66 Hz, 1H), 8,42 (d, *J*=4,30 Hz, 1H). Phổ khối (ESI) m/z = 511,1 (M+1).

Tổng hợp 2-(1-brompropyl) pyriđin:



n-bromsucxinimit (1,93ml, 22,7mmol, mua được từ Sigma-Aldrich) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 2-propylpyriđin (2,5g, 20,63mmol, mua được từ Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) và (E)-2,2'-(điazen-1,2-điyl)bis(2-metylpropannitril) (1,253g, 7,63mmol, mua được từ Sigma-Aldrich) trong CCl_4 (60ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong ánh sáng huỳnh quang ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Chất kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc hỗn hợp này thông qua đệm Celite® (do J.T. Baker, Phillipsberg, NJ cung cấp, điatomit), mà được rửa bằng CCl_4 (10ml). Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: 20% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng lỏng màu vàng. Phổ khối (ESI) m/z = 199,9 và 201,9 (M+1).

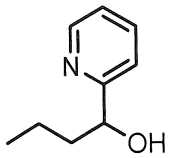
VÍ DỤ 231

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(pyriđin-2-yl)butyl)piperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((R)-1-(pyriđin-2-yl)butyl)piperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 1,04 (m, 3H), 1,41 - 1,71 (m, 5H), 2,03 (br. s., 1H), 2,18 (d, *J*=13,69 Hz, 1H), 2,30 (t, *J*=13,69 Hz, 1H), 2,44 - 2,74 (m, 2H), 3,08 (d, *J*=15,26 Hz, 1H), 3,47 (t, *J*=10,56 Hz, 1H), 4,31 (br. s., 1H), 4,59 (d, *J*=10,37 Hz, 1H), 6,77 (d, *J*=6,46 Hz, 1H), 6,89 - 7,20 (m, 8H), 7,79 (br. s., 1H), 8,17 (br. s., 1H), 8,72 - 9,01 (m, 1H), 11,51 (br. s., 1H). Phổ khối (ESI) m/z = 525,1 (M+1).

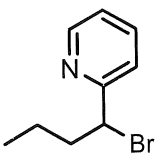
Tổng hợp 2-(1-brombutyl)-6-clopyriđin:

Bước A. 1-(pyriđin-2-yl)butan-1-ol



Butyllithi (3,1ml × 2,5M) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-brompyriđin (1,1g, 6,96mmol, mua được từ Sigma-Aldrich) trong đietyl ete (8ml) ở -78°C trong khí quyển N_2 trong 10 phút. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở -78°C trong thời gian 1,0 giờ. Butyralđehyt (0,602g, 8,35mmol, mua được từ Sigma-Aldrich) được bổ sung vào hỗn hợp này nhỏ giọt trong 10 phút. Sau khi khuấy ở -78°C trong 15 phút, hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (10ml), pha loãng bằng nước (15ml), và chiết bằng EtOAc (20ml × 3). Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước, dung dịch nước NaCl bão hòa, và làm khô trên $MgSO_4$. Sau khi loại bỏ các dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm, bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel bằng 20% đến 80% EtOAc/hexan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng. Phổ khối (ESI) m/z = 152,1 (M+1).

Bước B. 2-(1-brombutyl)pyriđin



CBr_4 (1,2g, 3,5mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 1-(pyriđin-2-yl)butan-1-ol (0,35g, 2,3mmol; Ví dụ 231, Bước A) và triphenylphosphin (1,1g, 4,2mmol) trong THF (15ml) ở 0°C trong khí quyển N_2. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 2 phút, và sau đó được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 25 phút. Chất kết tủa được lọc bỏ thông qua đệm Celite® (do J.T. Baker, Phillipsberg, NJ cung cấp,

điatomit), chất rắn được rửa bằng THF lạnh (10ml). Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel với 0% đến 5% đến 15% EtOAc/hexan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu không màu. Phổ khối (ESI) m/z = 214,0 và 216,0 (M+1).

VÍ DỤ 232

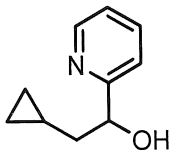
Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-xyclopropyl-1-(pyriđin-2-yl)

etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((R)-2-xyclopropyl-1-(pyriđin-2-yl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm -0,45 - -0,34 (m, 1H), -0,06 (dq, *J*=9,19, 4,63 Hz, 1H), 0,16 - 0,39 (m, 2H), 0,46 (dd, *J*=7,43, 5,28 Hz, 1H), 1,16 - 1,31 (m, 3H), 1,63 (dt, *J*=13,60, 6,90 Hz, 1H), 2,00 - 2,17 (m, 2H), 2,50 - 2,65 (m, 1H), 2,77 (br. s., 1H), 2,88 (d, *J*=9,59 Hz, 1H), 3,19 (t, *J*=8,80 Hz, 1H), 4,84 (br. s., 1H), 4,97 (d, *J*=9,19 Hz, 1H), 6,78 (d, *J*=7,43 Hz, 1H), 6,93 (d, *J*=7,83 Hz, 2H), 7,00 - 7,17 (m, 7H), 7,34 (d, *J*=7,43 Hz, 1H), 7,48 - 7,57 (m, 1H), 8,34 - 8,56 (m, 1H). Phổ khối (ESI) m/z = 537,2 (M+1).

Tổng hợp 2-(1-bromo-2-xyclopropyletyl)pyriđin:

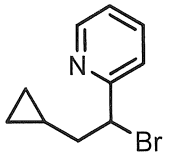
Bước A. 2-Xyclopropyl-1-(pyriđin-2-yl)etanol



2-pyriđylmagie bromua (47,6ml × 0,25M, mua được từ Rieke Metals, Inc., Lincoln, NE) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 2-xyclopropylaxetalđehyt (1,00g, 11,89mmol, mua được từ Beta Pharma, Inc., Branford, CT) trong THF (15ml) ở 0°C trong khí quyển N_2 trong 15 phút. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C sau 30 phút, được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 giờ. Dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (5ml), tiếp theo là nước (15ml), được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (2 × 10ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4. Sau khi loại bỏ các dung môi hữu cơ, bước tinh chế

cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel với 40% đến 70% EtOAc/hexan hợp chất nêu ở đề mục thu được ở dạng rắn màu trắng. Phổ khối (ESI) m/z = 164,1 (M+1).

Bước B. 2-(1-bromo-2-xyclopropyletyl)pyriđin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 2-xyclopropyl-1-(pyriđin-2-yl)etanol (theo Ví dụ 232, Bước A) bằng cách áp dụng quy trình tương tự với quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 231, Bước B. Phổ khối (ESI) m/z =226,0 và 228,0 (M+1).

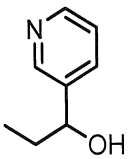
VÍ DỤ 233

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(pyriđin-3-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((R)-1-(pyriđin-3-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,97 - 1,10 (d, *J*=8,6 Hz, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,95 - 2,09 (m, 1H), 2,09 - 2,23 (m, 2H), 2,28 (s, 1H), 2,62 (d, *J*=13,89 Hz, 1H), 2,87 (d, *J*=13,89 Hz, 1H), 3,33 (ddd, *J*=13,40, 10,47, 3,13 Hz, 1H), 4,37 (d, *J*=10,37 Hz, 1H), 5,93 (t, *J*=7,92 Hz, 1H), 6,54 - 6,61 (m, 1H), 6,62 - 6,79 (m, 3H), 6,83 - 6,90 (m, 1H), 6,91 - 7,00 (m, 1H), 7,00 - 7,07 (m, 1H), 7,07 - 7,15 (m, 1H), 7,15 - 7,23 (m, 1H), 7,26 (dd, *J*=8,02, 5,67 Hz, 1H), 7,36 (d, *J*=8,02 Hz, 1H), 8,35 (d, *J*=5,48 Hz, 1H), 8,80 (s, 1 H). Phổ khối (ESI) m/z = 511,1 (M+1).

Tổng hợp 3-(1-brompropyl)pyriđin:

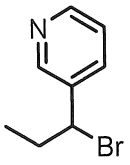
Bước A. 1-(pyriđin-3-yl)propan-1-ol



Natri bohyđrua bột (0,690g, 18,20mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-(pyriđin-3-yl)propan-1-on (2,46g, 18,20mmol, mua được từ Lancaster Synthesis Ltd.) trong MeOH (15ml) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển N_2. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ, nước (20ml) được bổ sung vào dung dịch phản

ứng này. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 4 phút, chiết bằng EtOAc (20ml × 3). Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước, dung dịch nước NaCl bão hòa và làm khô trên $MgSO_4$. Việc loại bỏ các dung môi tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dạng thô ở dạng rắn màu trắng. Phổ khối (ESI) m/z = 138,0 (M+1).

Bước B. 3-(1-brompropyl)pyriđin



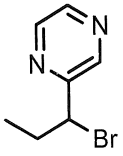
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 1-(pyriđin-3-yl)propan-1-ol (theo Ví dụ 233, Bước A) theo quy trình được bộc lộ trong Ví dụ 231, Bước B. Phổ khối (ESI) m/z = 199,9 và 201,9 (M+1).

VÍ DỤ 234

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(pyrazin-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((R)-1-(pyrazin-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,95 (t, *J*=7,14 Hz, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,94 - 2,24 (m, 4H), 2,71 (s, 2H), 3,39 - 3,54 (m, 1H), 4,46 (d, *J*=9,98 Hz, 1H), 5,71 (t, *J*=7,43 Hz, 1H), 6,61 (d, *J*=7,82 Hz, 1H), 6,77 (br. s., 4H), 6,86 - 7,00 (m, 2H), 7,04 (d, *J*=8,80 Hz, 1H), 8,03 - 8,16 (m, 1H), 8,25 (br. s., 1H), 8,34 (s, 1H). Phổ khối (ESI) m/z = 512,1(M+1).

Tổng hợp 2-(1-brompropyl)pyrazin:



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 2-propylpyrazin (mua được từ Matrix Scientific) theo quy trình tương tự với quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 230. Phổ khối (ESI) m/z =200,8 và 202,9 (M+1).

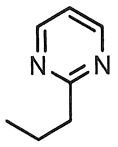
VÍ DỤ 235

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(pyrimiđin-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic hoặc 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((R)-1-(pyrimiđin-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δppm 0,78 (t, *J*=7,43 Hz, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,90 - 2,07 (m, 1H), 2,08 - 2,19 (m, 1H), 2,20 - 2,34 (m, 1H), 2,52 (dt, *J*=14,33, 7,21 Hz, 1H), 2,80 (br. s., 1H), 2,93 (qd, *J*=7,27, 2,05 Hz, 1H), 3,29 - 3,49 (m, 1H), 4,50 (br. s., 1H), 4,80 (d, *J*=10,17 Hz, 1H), 6,79 (d, *J*=7,63 Hz, 1H), 6,90 - 7,19 (m, 8H), 8,60 (d, *J*=4,69 Hz, 2H). Phổ khối (ESI) m/z = 512,2 (M+1).

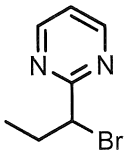
Tổng hợp 2-(1-brompropyl)pyrimiđin:

Bước A. 2-Propylpyrimiđin



Propylmagie clorua (21,83ml, 43,7mmol) được bổ sung vào dung dịch ở 0°C chứa triphenylphosphin (2,290g, 8,73mmol), niken(II) axetylaxetonat (0,464ml, 2,62mmol) và 2-clopyrimiđin (5,00g, 43,7mmol, mua được từ Sigma-Aldrich) trong THF (45ml) trong khí quyển N_2 trong 5 phút. Hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. vào hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (5ml) tiếp theo là nước (12ml). Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (2 × 10ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: 0% đến 50% EtOAc/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng lỏng không màu.

Bước B. 2-(1-brompropyl)pyrimiđin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 2-propylpyrimiđin (theo Ví dụ 235, Bước A) theo quy trình tương tự với quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 230. Phổ khối (ESI) m/z =201,0 và 203,0 (M+1).

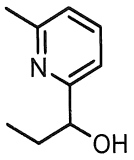
VÍ DỤ 236

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(6-metylpyriđin-2-yl)propyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((R)-1-(6-metylpyriđin-2-yl)propyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,99 (br. s., 3H), 1,39 (s, 3H), 1,90 - 2,06 (m, 1H), 2,11 (d, *J*=12,72 Hz, 1H), 2,16 - 2,37 (m, 2H), 2,68 (d, *J*=15,06 Hz, 1H), 2,89 (s, 3H), 3,03 (d, *J*=15,06 Hz, 1H), 3,34 (t, *J*=10,76 Hz, 1H), 4,78 (d, *J*=9,59 Hz, 1H), 5,61 (br. s., 1H), 6,76 (d, *J*=7,04 Hz, 1H), 6,96 (br. s., 6H), 6,99 - 7,20 (m, 2H), 7,50 (d, *J*=7,43 Hz, 1H), 7,90 (t, *J*=7,63 Hz, 1H), 8,60 (br. s., 1 H). Phổ khối (ESI) m/z = 525,1 (M+1).

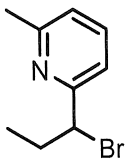
Tổng hợp 2-(1-brompropyl)-6-metylpyriđin:

Bước A. 1-(6-Metylpyriđin-2-yl)propan-1-ol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 6-metyl-2-pyriđincarboxalđehyt (mua được từ Tokyo Chemical Industry Co. Ltd.) bằng cách áp dụng quy trình tương tự với quy trình nêu trên để tổng hợp 2-xyclopropyl-1-(pyriđin-2-yl)etanol (theo Ví dụ 232, Bước A). Phổ khối (ESI) m/z = 151,4 (M+1).

Bước B. 2-(1-brompropyl)-6-metylpyriđin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 1-(6-metylpyriđin-2-yl)propan-1-ol (theo Ví dụ 236, Bước A) theo quy trình tương tự với quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 231, Bước B. Phổ khối (ESI) m/z = 214,0 và 216,0 (M+1).

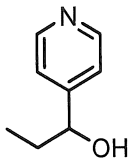
VÍ DỤ 237

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(pyriđin-4-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((R)-1-(pyriđin-4-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 1,14 (t, *J*=7,14 Hz, 3H), 1,48 - 1,54 (m, 3H), 1,94 - 2,09 (m, 1H), 2,09 - 2,32 (m, 2H), 2,64 (d, *J*=16,24 Hz, 1H), 2,96 - 3,11 (m, 1H), 3,26 (d, *J*=16,24 Hz, 1H), 3,52 - 3,69 (m, 1H), 4,39 (d, *J*=10,37 Hz, 1H), 6,02 (br. s., 1H), 6,61 (d, *J*=7,63 Hz, 3H), 6,77 (br. s., 2H), 6,89 - 7,09 (m, 5H), 7,13 (d, *J*=7,43 Hz, 1H), 8,33 (br. s., 1H). Phổ khối (ESI) m/z = 511,1 (M+1).

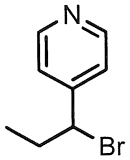
Tổng hợp 4-(1-brompropyl) pyriđin:

Bước A. 1-(pyriđin-4-yl)propan-1-ol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 1-(pyriđin-4-yl) propan-1-on (mua được từ Waterstone Technology) theo quy trình tương tự quy tình đã được bộc lộ để tổng hợp 1-(pyriđin-3-yl) propan-1-ol (theo Ví dụ 233, Bước A). Phổ khối (ESI) m/z = 138,0 (M+1).

Bước B. 4-(1-brompropyl)pyriđin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 1-(pyriđin-4-yl)propan-1-ol (theo Ví dụ 237, Bước A) theo quy trình tương tự với quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 231, Bước B. Phổ khối (ESI) m/z = 199,9 và 201,9 (M+1).

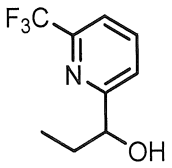
VÍ DỤ 238

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((R)-1-(6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,75 (t, *J*=7,43 Hz, 3H), 1,21 - 1,30 (m, 3H), 1,98 - 2,19 (m, 2H), 2,29 (t, *J*=13,50 Hz, 1H), 2,47 (dt, *J*=14,62, 7,46 Hz, 1H), 2,78 (d, *J*=14,87 Hz, 1H), 2,98 (d, *J*=14,87 Hz, 1H), 3,14 - 3,28 (m, 1H), 4,23 - 4,33 (m, 1H), 5,05 (d, *J*=9,98 Hz, 1H), 6,84 (d, *J*=7,24 Hz, 1H), 6,91 - 7,06 (m, 3H), 7,10 - 7,22 (m, 4H), 7,54 (d, *J*=7,63 Hz, 2H), 7,80 (t, *J*=7,83 Hz, 1H). Phổ khối (ESI) m/z = 579,0 (M+1).

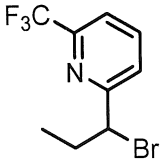
Tổng hợp 2-(1-brompropyl)-6-(triflometyl)pyriđin:

Bước A. 1-(6-(Triflometyl)pyriđin-2-yl)propan-1-ol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 2-bromo-6-(triflometyl)pyriđin (mua được từ Oakwood Products Inc., West Columbia, South Carolina) và propionalđehyt theo quy trình như nêu trên nhằm tổng hợp 1-(pyriđin-2-yl)butan-1-ol (theo Ví dụ 231, Bước A). Phổ khối (ESI) m/z = 206,1 (M+1).

Bước B. 2-(1-brompropyl)-6-(triflometyl)pyriđin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 1-(6-(triflometyl)pyriđin-2-yl)propan-1-ol (theo Ví dụ 238, Bước A) theo quy trình tương tự quy tình đã được bộc lộ để tổng hợp 2-(1-brombutyl)pyriđin (theo Ví dụ 231, Bước B). Phổ khối (ESI) m/z = 268,0 (M+1) và 269,9 (M+1).

VÍ DỤ 239

Axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(6-brompyriđin-2-yl)propyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-1-((R)-1-(6-brompyriđin-2-yl)propyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,66 (t, *J*=7,43 Hz, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,90 - 2,10 (m, 2H), 2,15 - 2,34 (m, 2H), 2,69 - 2,88 (m, 2H), 3,05 - 3,22 (m, 1H), 4,29 (t, *J*=7,04 Hz, 1H), 4,84 (d, *J*=9,78 Hz, 1H), 6,77 (d, *J*=7,43 Hz, 1H), 6,85 (d, *J*=8,02 Hz, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,99 - 7,14 (m, 4H), 7,16 - 7,27 (m, 2H), 7,29 - 7,40 (m, 1H), 8,16 (br. s., 1H). Phổ khối (ESI) m/z = 589,0, 591,0, 593,0 (M+1).

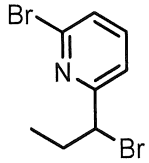
Tổng hợp 2-bromo-6-(1-brompropyl)pyriđin:

Bước A. 1-(6-brompyriđin-2-yl)propan-1-ol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 2,6-đibromopyriđin (mua được từ Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) và propionalđehyt theo quy trình tương tự với quy trình nêu trên để tổng hợp 1-(pyriđin-2-yl)butan-1-ol (theo Ví dụ 231, bước A). Phổ khối (ESI) m/z = 219,9 và 217,9 (M+1).

Bước B. 2-bromo-6-(1-brompropyl)pyriđin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 1-(6-brompyriđin-2-yl)propan-1-ol (theo Ví dụ 239, Bước A) theo quy trình như nêu trên nhằm tổng hợp 2-(1-brombutyl)pyriđin (theo Ví dụ 231, Bước B). Phổ khối (ESI) m/z = 277,7, 279,7 và 281,7 (M+1).

VÍ DỤ 240

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(thiazol-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((R)-1-(thiazol-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,66 (t, *J*=7,43 Hz, 3H), 1,19 - 1,41 (m, 3H), 1,90 - 2,06 (m, 1H), 2,06 - 2,25 (m, 2H), 2,54 (dt, *J*=15,11, 7,60 Hz, 1H), 2,77 - 2,98 (m, 2H), 3,14 - 3,37 (m, 1H), 4,57 (dd, *J*=8,41, 4,70 Hz, 1H), 4,85 (d, *J*=9,78 Hz, 1H),

6,79 (d, *J*=7,43 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,99 - 7,24 (m, 6H), 7,40 (d, *J*=3,33 Hz, 1H), 7,83 (d, *J*=3,13 Hz, 1H), 8,60 (br. s., 1H). Phổ khối (ESI) m/z = 517,0 (M+1).

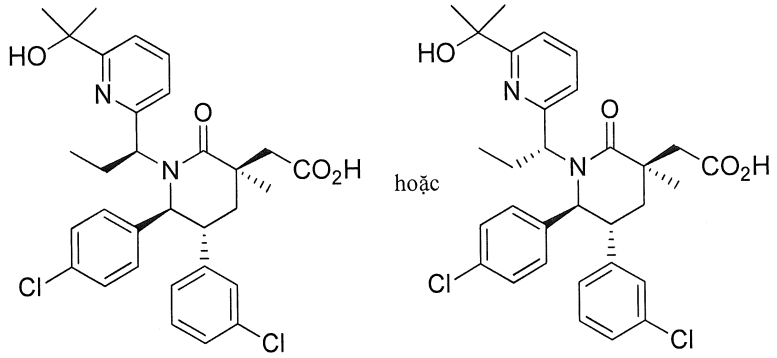
Tổng hợp 2-(1-brompropyl) thiazol:



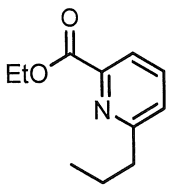
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ 2-propylthiazol (mua được từ Waterstone Technologies, Inc., Carmel, IN) theo quy trình tương tự với quy trình nêu trên để tổng hợp 2-(1-brompropyl) pyriđin (theo Ví dụ 230). Phổ khối (ESI) m/z =205,8 và 207,8 (M+1).

VÍ DỤ 241

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(6-(2-hyđroxypropan-2-yl)pyriđin-2-yl)propyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((R)-1-(6-(2-hyđroxypropan-2-yl)pyriđin-2-yl)propyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



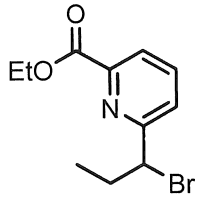
Bước A. Etyl 6-propylpicolinat



Dung dịch chứa etyl 6-brompicolinat (8g, 34,8mmol, mua được từ AK Scientific, Inc., Union City, CA) trong THF (200ml) được sục N_2 ở 0°C trong 20 phút. $Pd(PPh_3)_4$ (3,21g, 2,78mmol) và dung dịch chứa propyl kẽm bromua (100ml, 0,5 M trong THF, 50,0mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp nêu trên trong khí quyển N_2 trong 30 phút. Hỗn hợp này được loại bỏ ra khỏi bể nước đá và làm tăng nhiệt độ

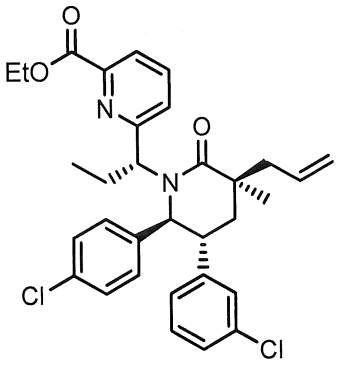
để hồi lưu trong 18 giờ. Sau khoảng thời gian đó dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, rót vào dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (18ml), pha loãng bằng nước (30ml), và chiết bằng EtOAc (3 × 30ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và dung dịch nước NaCl bão hòa và làm khô trên Na_2SO_4. Sau khi loại bỏ các dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm, bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel với 0% đến 50% EtOAc/hexan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. Phổ khối (ESI) m/z = 194,0 (M+1).

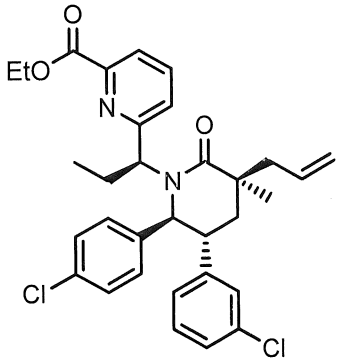
Bước B. Etyl 6-(1-brompropyl)picolinat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ Ví dụ 241, Bước A theo quy trình tương tự quy tình đã được bộc lộ để tổng hợp 2-(1-brompropyl)pyriđin (theo Ví dụ 230). Phổ khối (ESI) m/z =272,0 và 274,0 (M+1).

Bước C. Etyl 6-((R)-1-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)propyl)picolinat và etyl 6-((S)-1-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)propyl)picolinat

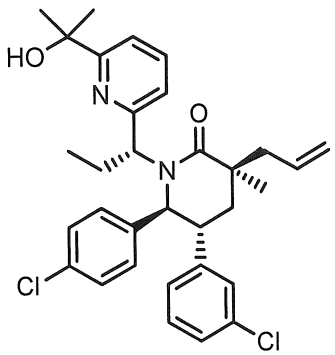
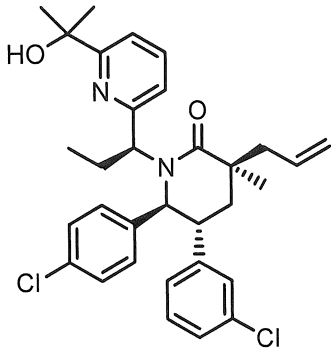




Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế ở dạng hỗn hợp từ etyl 6-(1-brompropyl)picolinat (theo Ví dụ 241, Bước B) theo quy trình tương tự với quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 226, Bước C. Phổ khối (ESI) m/z =566,2 (M+1).

Bước D. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((R)-1-(6-(2-hyđroxypropan-2-yl)pyriđin-2-yl)propyl)-3-metylpiperiđin-2-on và (3S,5R,6S)-3-alyl-

5-(3-clophenyl)-6-(4-clo phenyl)-1-((S)-1-(6-(2-hyđroxypropan-2-yl)pyriđin-2-yl)propyl)-3-metylpiperiđin-2-on

CH_3MgBr (dung dịch 3,0M trong đietyl ete, 0,377ml, 1,132mmol) được bổ sung vào dung dịch ở 0°C chứa etyl 6-((R)-1-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)propyl)picolinat và etyl 6-((S)-1-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)propyl)picolinat (160mg, 0,283mmol, Ví dụ 241, Bước C) trong THF (3ml) trong khí quyển N_2. Hỗn hợp này được loại bỏ ra khỏi bể nước đá và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Thêm CH_3MgBr (dung dịch 3,0M trong đietyl ete, 0,24ml, 0,78mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2,0 giờ, dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (3ml) và nước (4ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3 × 8ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, dung dịch nước NaCl bão hòa, và làm khô trên Na_2SO_4. Sau khi loại bỏ các dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm, bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel với 20% đến 80% EtOAc/hexan tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể. Phổ khối (ESI) m/z = 551,1 (M+1).

Bước E. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(6-(2-hyđroxypropan-2-yl)pyriđin-2-yl)propyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((R)-1-(6-(2-hyđroxypropan-2-yl)pyriđin-2-yl)propyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hỗn hợp gồm (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((R)-1-(6-(2-hyđroxypropan-2-yl)pyriđin-2-yl)propyl)-3-metylpiperiđin-2-on và (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(6-(2-hyđroxypropan-2-yl)pyriđin-2-yl)propyl)-3-metylpiperiđin-

2-on (theo Ví dụ 241, Bước D) theo quy trình tương tự với quy trình nêu trên trong Ví dụ 230, Bước C. Bước tinh chế hỗn hợp thô này như đã nêu trên tạo ra một trong số các hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất đồng phân đơn lẻ ở dạng rắn màu trắng.

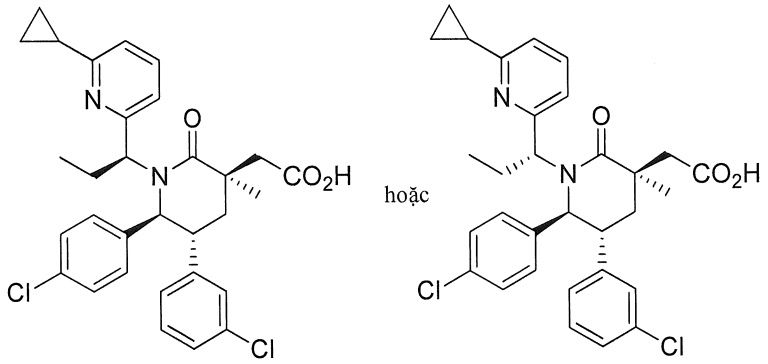
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 1,08 - 1,17 (m, 3H), 1,32 - 1,50 (m, 9H), 1,87 - 1,97 (m, 1H), 1,97 - 2,08 (m, 1H), 2,08 - 2,18 (m, 1H), 2,27 - 2,48 (m, 1H), 2,70 (br. s., 2H), 3,23 (br. s., 1H), 4,63 - 4,74 (m, 2H), 6,76 (m, 3H), 6,84 (br. s., 1H), 6,93 (d, *J*=5,87 Hz, 2H), 6,99 - 7,11 (m, 3H), 7,13 - 7,24 (m, 2H), 7,48 (br. s., 1H). Phổ khối (ESI) m/z = 569,1 (M+1).

VÍ DỤ 242

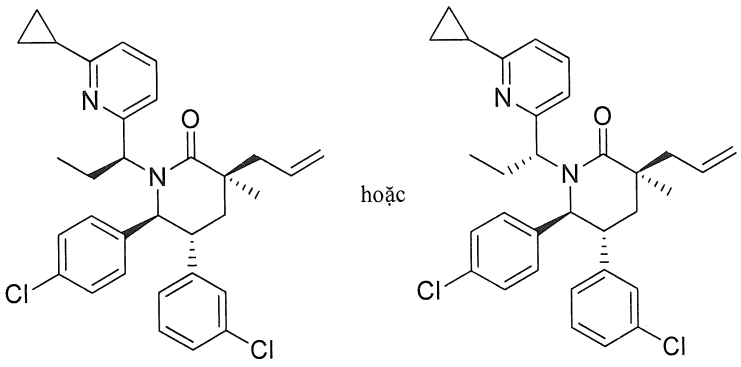
Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(6-xyclopropylpyriđin-2-yl)

propyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-

clophenyl)-1-((R)-1-(6-xyclopropylpyriđin-2-yl)propyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A. (3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(6-xyclopropylpyriđin-2-yl)propyl)-3-metylpiperiđin-2-on hoặc (3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((R)-1-(6-xyclopropylpyriđin-2-yl)propyl)-3-metylpiperiđin-2-on



Trixyclohexylphosphin (11,32mg, 0,04mmol), kali phosphat (214mg, 1,009mmol), xyclopropylaxit boronic (49,5mg, 0,577mmol) và điaxetoxypaladi (4,53mg, 0,020mmol) được bổ sung vào dung dịch ở nhiệt độ trong phòng chứa hỗn hợp gồm ((3S,5R,6S)-3-alyl-1-(1-(6-brompyriđin-2-yl)propyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on (165mg, 0,288mmol; Ví dụ 239 trong DMF (3ml). Hỗn hợp này được sục N_2 trong 5 phút và sau đó được tăng nhiệt độ đến 80°C trong 5 giờ. Dung dịch thu được được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước (6ml), và chiết bằng EtOAc (8ml × 2). Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước, dung dịch nước NaCl bão hòa, và làm khô trên $MgSO_4$. Sau khi loại bỏ các dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm, bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel với 0% đến 70% EtOAc/hexan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng siro không màu.

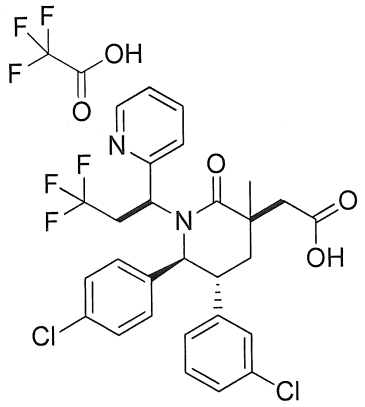
Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(6-xyclopropylpyriđin-2-yl)propyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(1-(6-xyclopropylpyriđin-2-yl)propyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 242, Bước A) theo quy trình tương tự với quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F).

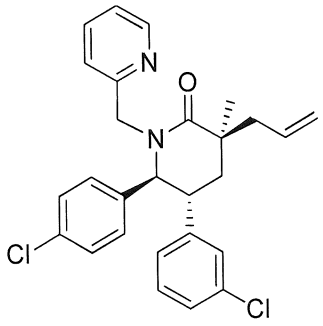
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,95 - 1,08 (m, 3H), 1,08 - 1,23 (m, 2H), 1,36 - 1,44 (m, 3H), 1,44 - 1,54 (m, 1H), 1,54 - 1,66 (m, 1H), 1,99 - 2,29 (m, 4H), 2,49 - 2,60 (m, 1H), 2,72 (d, *J*=15,26 Hz, 1H), 3,04 (d, *J*=15,26 Hz, 1H), 3,30 - 3,43 (m, 1H), 4,71 (d, *J*=10,17 Hz, 1H), 5,52 (br. s., 1H), 6,74 (d, *J*=7,63 Hz, 2H), 6,90 - 7,01 (m, 5H), 7,01 - 7,08 (m, 1H), 7,10 (d, *J*=8,02 Hz, 2H), 7,75 (t, *J*=8,02 Hz, 1H). Phổ khối (ESI) m/z =551,2 (M+1).

VÍ DỤ 243

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-3,3,3-triflo-1-(pyriđin-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic, muối của axit 2,2,2-trifloaxetic (theo tỷ lệ 1:1) hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((R)-3,3,3-triflo-1-(pyriđin-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic, muối của axit 2,2,2-trifloaxetic (theo tỷ lệ 1:1)

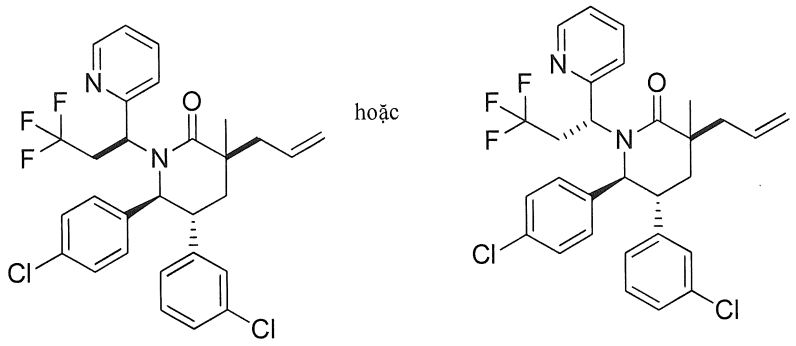


Bước A. (3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(pyriđin-2-yl-metyl)piperiđin-2-on



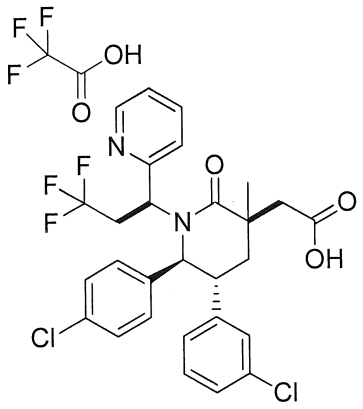
Dịch phân tán natri hyđrua trong dầu khoáng 60% (0,504g, 12,60mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on (2,246g, 6mmol; Ví dụ 71 D) trong DMF (25ml) và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 5 phút. 2-(bromometyl)pyriđin hyđrobromua (1,593g, 6,30mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong 10 phút và được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, chiết bằng EtOAc, rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và dịch lọc được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: 0% đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. Phổ khối (ESI) m/z = 465 (M+1).

Bước B. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-3,3,3-triflo-1-(pyriđin-2-yl)propyl)piperiđin-2-on hoặc (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((R)-3,3,3-triflo-1-(pyriđin-2-yl)propyl)piperiđin-2-on



Lithi điisopropylamit (1,418ml, 2,84mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(pyriđin-2-ylmetyl)piperiđin-2-on (660mg, 1,418mmol; Ví dụ 243, Bước A) trong THF không chứa chất ức chế (7ml) trong khí quyển N_2 ở -78°C và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút. 1,1,1-Triflo-2-iođoetan (744mg, 3,55mmol; do Sigma, St. Louis, MO cung cấp) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng màu cam được khuấy ở -78°C trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được tôi bằng 0,2ml MeOH, lọc, cô và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) (cột C18, rửa giải bằng 10% đến 95% CH_3CN trong nước, với 0,1% TFA) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất đồng phân không đối ảnh rửa giải chậm. Phổ khối (ESI) m/z = 547 (M+1).

Bước C. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-3,3,3-triflo-1-(pyriđin-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic / axit 2,2,2- trifloaxetic (theo tỷ lệ 1:1)

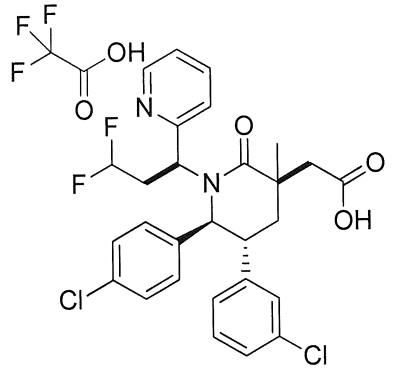


Hợp chất nêu ở đề mục thu được từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-3,3,3-triflo-1-(pyriđin-2-yl)propyl)piperiđin-2-on (61,2mg, 0,112mmol; Ví dụ 243, Bước B) theo quy trình tương tự với quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δppm 8,96 (1 H, d, *J*=4,7 Hz), 8,09 (1 H, t, *J*=7,8 Hz), 7,86 (1 H, d, *J*=8,2 Hz), 7,56 - 7,68 (1 H, m), 7,22 (4 H, s), 7,08 - 7,17 (3 H, m), 6,94 (1 H, s), 6,90 (1 H, d, *J*=6,7 Hz), 5,27 - 5,38 (1 H, m), 4,95 (1 H, d, *J*=6,5 Hz), 3,63 (1 H, dt, *J*=16,1, 9,8 Hz), 3,28 - 3,40 (1 H, m), 2,88 (1 H, d, *J*=15,1 Hz), 2,74 (1 H, d, *J*=15,1 Hz), 2,59 - 2,71 (1 H, m), 2,12 - 2,25 (1 H, m), 1,98 - 2,09 (1 H, m), 1,15 (3 H, s). Phổ khối (ESI) m/z = 565 (M+1).

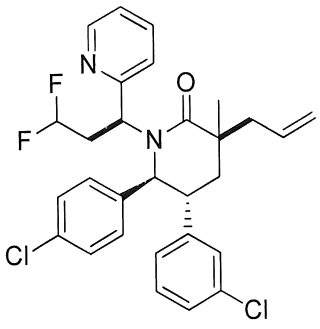
VÍ DỤ 244

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-3,3,3-triflo-1-(pyriđin-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic, ở dạng muối của axit 2,2,2-trifloaxetic (theo tỷ lệ 1:1)



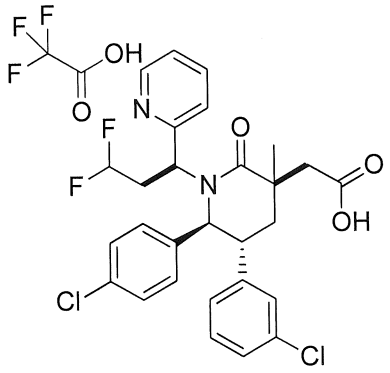
Bước A. (3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-3,3-điflo-1-(pyriđin-2-yl)

propyl)-3-metylpiperiđin-2-on



Lithi điisopropylamit (1,515ml, 3,03mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(pyriđin-2-ylmetyl)piperiđin-2-on (705mg, 1,515mmol; Ví dụ 71, Bước D) trong THF không chứa chất ức chế (7ml) trong khí quyển N_2 ở -78°C và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút. 1,1-điflo-2-iođoetan (727mg, 3,79mmol; do Oakwood cung cấp) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng màu cam được khuấy ở -78°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm và được tôi bằng 0,2ml MeOH, lọc và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) (cột C18, rửa giải bằng 10% đến 95% CH_3CN trong nước, với 0,1% TFA) để tạo ra (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((R)-3,3-điflo-1-(pyriđin-2-yl)propyl)-3-metylpiperiđin-2-on (HPLC thời gian lưu 7,38 phút, cột Agilent Eclipse Plus C18, 0,1% TFA trong CH_3CN/H_2O, građien 70% đến 90% trong 25 phút) và (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-3,3-điflo-1-(pyriđin-2-yl)propyl)-3-metylpiperiđin-2-on (HPLC thời gian lưu 7,94 phút, cột Agilent Eclipse Plus C18 (do Agilent Technologies, Santa Clara, CA cung cấp), 0,1% TFA trong CH_3CN/H_2O, građien 70% đến 90% trong 25 phút). Phổ khối (ESI) m/z = 529 (M+1).

Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-3,3,3-triflo-1-(pyriđin-2-yl)propyl)piperiđin-3-yl)axetic/Axit 2,2,2- trifloaxetic (theo tỷ lệ 1:1)



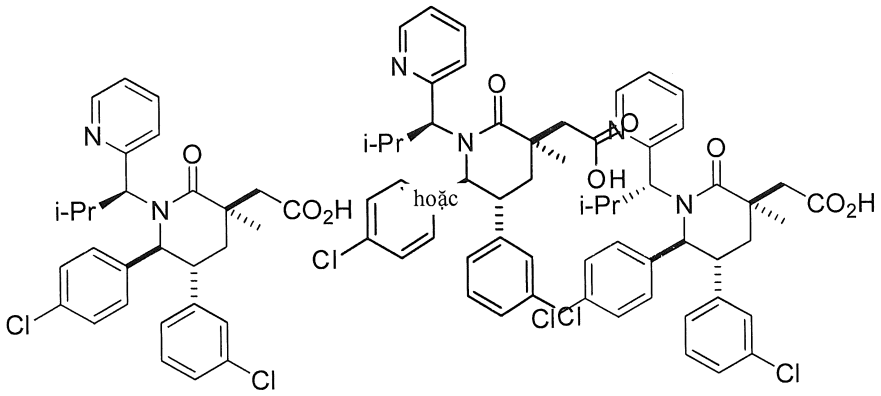
Hợp chất nêu ở đề mục thu được từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-3,3-điflo-1-(pyriđin-2-yl)propyl)-3-metylpiperiđin-2-on (50mg, 0,095mmol; Ví dụ 244, Bước A;) theo quy trình tương tự với quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δppm 9,03 (1 H, d, *J*=4,3 Hz), 8,17 (1 H, t, *J*=7,8 Hz), 7,79 (1 H, d, *J*=8,2 Hz), 7,72 (1 H, t, *J*=6,3 Hz), 7,18 - 7,25 (4 H, m), 7,08 - 7,16 (2 H, m), 6,95 (1 H, s), 6,88 - 6,93 (1 H, m), 5,44 (1 H, br. s.), 5,31 (2 H, d, *J*=10,4 Hz), 5,21 (6 H, br. s.), 5,10 (2 H, br. s.), 3,30 - 3,42 (1 H, m), 3,18 (1 H, br. s.), 2,90 (1 H, d, *J*=15,1 Hz), 2,72 (1 H, d, *J*=15,1 Hz), 2,44 (1 H, d, *J*=16,4 Hz), 2,27 (1 H, t, *J*=13,8 Hz), 1,98 - 2,08 (1 H, m), 1,21 (3 H, s). Phổ khối (ESI) m/z = 547 (M+1).

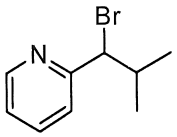
VÍ DỤ 245

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-2-metyl-1-(pyriđin-2-yl)

propyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((R)-2-metyl-1-(pyriđin-2-yl)propyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

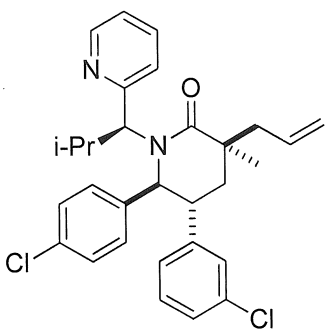


Bước A: 2-(1-bromo-2-metylpropyl)pyriđin

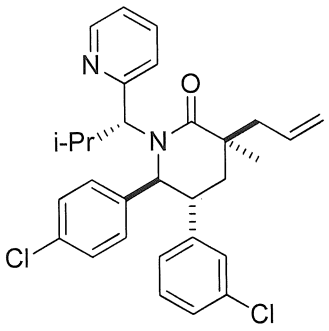
Hợp chất nêu ở đề mục này 

được điều chế từ 2-isobutylpyriđin (5,17g, 38,2mmol; do Alfa Aesar, Ward Hill, MA cung cấp) theo quy trình tương tự với quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 230. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc, rửa bánh lọc kỹ lưỡng bằng DCM. Dịch lọc được cô trong chân không và tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng građien 0% đến 25% EtOAc trong hexan. Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước B. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-2-metyl-1-(pyriđin-2-yl)propyl)piperiđin-2-on hoặc (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-2-metyl-1-(pyriđin-2-yl)propyl)piperiđin-2-on.



hoặc



2-(1-bromo-2-metylpropyl)pyriđin (theo Ví dụ 245, Bước A) và (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 71, Bước D) được kết hợp theo quy trình tương tự với quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 226, Bước C sau bước tách dẫn đến hợp chất nêu ở đề mục này, là chất đồng phân không đối quang kém phổ biến hơn. MS (ESI) 507 $[M+H]^+$.

Bước C.

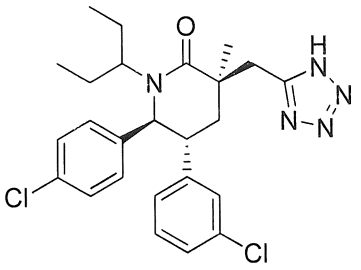
Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-2-metyl-1-(pyriđin-2-yl) propyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((R)-2-metyl-1-(pyriđin-2-yl)propyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục thu được bằng cách xử lý hợp chất theo ví dụ 245, Bước B theo quy trình như được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F.

^{1}H NMR (500 MHz, ĐICLOMETAN-d_2) δ 0,87 (d, J = 6,11 Hz, 3 H), 1,18 (br. s., 3 H), 1,33 - 1,47 (m, 3 H), 1,96 - 2,10 (m, 1 H), 2,10 - 2,27 (m, 1 H), 2,70 - 2,88 (m, 3 H), 3,19 - 3,30 (m, 1 H), 4,66 (d, J = 9,54 Hz, 1 H), 6,73 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 6,84 (br. s., 2 H), 6,97 (br. s., 3 H), 7,05 - 7,23 (m, 3 H), 7,55 (t, J = 6,60 Hz, 1 H), 7,82 (t, J = 8,31 Hz, 1 H), 8,79 (d, J = 4,89 Hz, 1 H). MS (ESI) 525 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 246

(3R,5R,6S)-3-((1H-tetrazol-5-yl)metyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-(pentan-3-yl)piperiđin-2-on

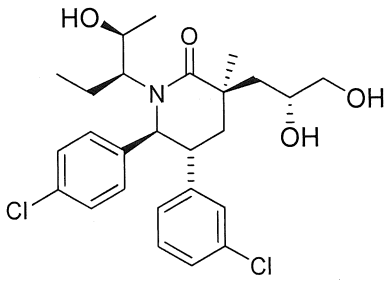


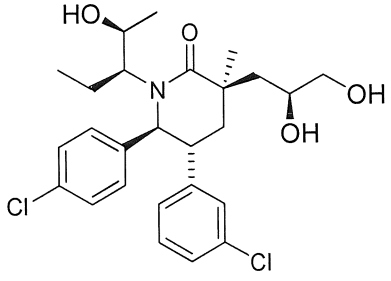
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-(pentan-3-yl)piperiđin-3-yl)axetic (theo Ví dụ 71) như được bộc lộ trong Ví dụ 86.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,49 (t, *J*=7,53 Hz, 3 H) 0,97 (t, *J*=7,43 Hz, 3 H) 1,33 (s, 3 H) 1,37 - 1,58 (m, 2 H) 1,84 - 2,05 (m, 2 H) 2,17 - 2,35 (m, 2 H) 2,77 (dt, *J*=9,00, 4,50 Hz, 1 H) 3,05 - 3,21 (m, 1 H) 3,42 - 3,64 (m, 2 H) 4,36 (d, *J*=10,37 Hz, 1 H) 6,71 (d, *J*=7,63 Hz, 1 H) 6,82 (d, *J*=7,63 Hz, 2 H) 6,98 (t, *J*=1,66 Hz, 1 H) 7,06 - 7,25 (m, 4 H). Phổ khối (ESI) *m/z* 486,3 $[M + H]^+$.

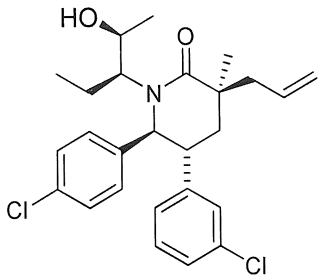
VÍ DỤ 247

(3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-((R)-2,3-đihyđroxypropyl)-1-((2S,3S)-2-hyđroxypentan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on và (3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-((S)-2,3-đihyđroxypropyl)-1-((2S,3S)-2-hyđroxypentan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on





Bước A. (3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2S,3S)-2-hyđroxypentan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



L-Selectride® (do Aldrich, St. Louis, MO cung cấp) (0,48ml, 0,48mmol, dung dịch 1M trong THF) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch được khuấy chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-2-oxopentan-3-yl)piperiđin-2-on (185mg, 0,40mmol; Ví dụ 149, Bước B) trong THF (4ml) trong khí quyển nitơ ở -8°C (nhiệt độ bên trong) trong 2 phút (nhiệt độ bên trong đạt đến -5°C). Sau 10 phút, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng MeOH (0,1ml) và xử lý bằng Oxone® ($2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$, do DuPont, Wilmington, DE cung cấp) (992mg, 1,61mmol) trong nước (30ml) và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khoảng thời gian này, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa EtOAc (50ml) và $Na_2S_2O_3$ (30ml, dung dịch nước bão hòa). Lớp hữu cơ đã phân tách được rửa bằng nước muối (20ml) và sau đó được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. Phổ khối (ESI) m/z = 460,0 (M+1).

Bước B: (3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-((R)-2,3-đihyđroxypropyl)-1-((2S,3S)-2-hyđroxypentan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on và (3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-((S)-2,3-đihyđroxypropyl)-1-((2S,3S)-2-hyđroxypentan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on

4-metylmorpholin 4-oxit (76mg, 0,652mmol) và osmi tetroxit (2,1mg, 8,14µmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2S,3S)-2-hyđroxypentan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (75mg, 0,163mmol, Ví dụ 247, Bước A) trong t-BuOH (2ml) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khoảng thời gian đó, hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa EtOAc (100ml) và $Na_2S_2O_3$ (40ml, dung dịch nước bão hòa). Lớp hữu cơ đã phân tách được rửa bằng $NaHCO_3$ (40ml, dung dịch nước bão hòa), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi trong chân không. Cặn thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo (cột C_{18} OBD 10µm điều chế Sunfire™ (do Waters, Milford, MA cung cấp), gradien rửa giải 20% MeCN trong nước đến 80% MeCN trong nước trong khoảng thời gian 30 phút, khi cả hai dung môi

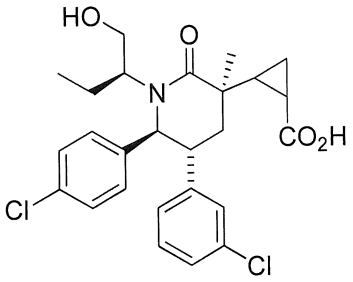
chứa 0,1% TFA) để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang phân tách được.

Cchất đồng phân rửa giải ra đầu tiên: ^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 6,96-7,28 (8 H, m), 6,73 (1 H, dt, *J*=7,6, 1,6 Hz), 4,39 (1 H, d, *J*=10,6 Hz), 3,96 - 4,06 (1 H, m), 3,71 (1 H, dd, *J*=11,0, 3,5 Hz), 3,56 (1 H, dd, *J*=11,1, 7,3 Hz), 3,26 - 3,38 (1 H, m), 1,78 - 2,15 (6 H, m), 1,44 (3 H, s), 1,19-1,39 (4 H, m), 0,50 - 0,67 (3 H, m). Phổ khối (ESI) m/z = 494,0 (M+1).

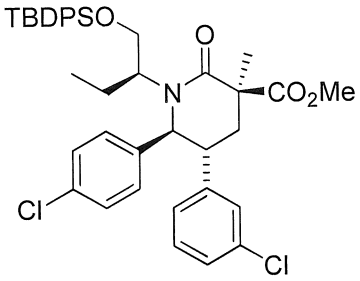
Chất đồng phân rửa giải ra thứ hai: ^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 6,96-7,28 (8 H, m), 6,70 (1 H, dd, *J*=6,2, 1,5 Hz), 4,38 (1 H, d, *J*=10,4 Hz), 4,31 (1 H, br.s.), 3,66 - 3,76 (1 H, m), 3,53 - 3,63 (1 H, m), 3,22 - 3,33 (1 H, m), 1,80 - 2,32 (4 H, m), 1,45 (3 H, s), 1,16-1,45 (6H, m), 0,40-0,55 (3H, br.s.). Phổ khối (ESI) m/z = 494,0 (M+1).

VÍ DỤ 248

2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)xyclopropanaxit carboxylic



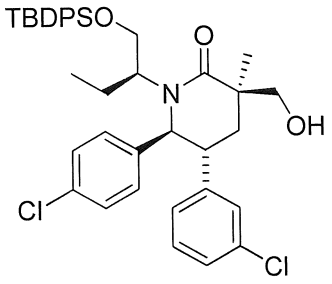
Bước A. (3S,5R,6S)-Metyl 1-((S)-1-(tert-butylđiphenylsilyloxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-carboxylat



Dung dịch đã khuấy chứa (5R,6S)-1-((S)-1-(tert-butylđiphenylsilyloxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on (1,3g, 2,016mmol; Ví dụ 185, Bước D) trong THF không chứa chất ức chế (10ml) được loại khí trong 30 phút

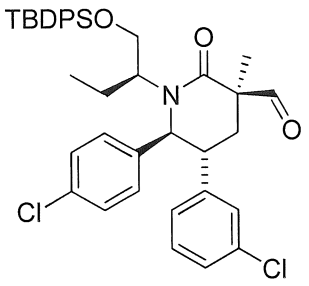
bằng argon. Hỗn hợp phản ứng này được chuyển qua ống thông trong 5 phút vào dung dịch mới được điều chế chứa LDA ở -78°C (dung dịch LDA được điều chế bằng cách xử lý N, N-điisopropylamin (0,72ml, 5,04mmol) trong THF không chứa chất ức chế (2ml) ở -20°C trong khí quyển argon bằng butyllithi (2,02ml, 5,04mmol, 2,5 M trong hexan) trong thời gian 1 phút và khuấy hỗn hợp này ở -15°C trong 30 phút). Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy trong khi nâng nhiệt độ lên đến 0°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến -78°C và xử lý bằng metyl clorofomat (0,47ml, 6,05mmol) nhỏ giọt trong 2 phút. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -78°C trong 2 giờ và 30 phút và sau đó được tôi bằng 30ml dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được phân bố giữa etyl axetat (150ml) và nước (50ml). Lớp hữu cơ đã phân tách được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi trong chân không. Sắc ký cột (SiO_2, hexan:EtOAc, theo tỷ lệ 1:0 đến 4:1) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. Phổ khối (ESI) m/z = 702,1 (M+1).

Bước B. (3R,5R,6S)-1-((S)-1-(tert-butylđiphenylsilyloxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-(hyđroxymetyl)-3-metylpiperiđin-2-on



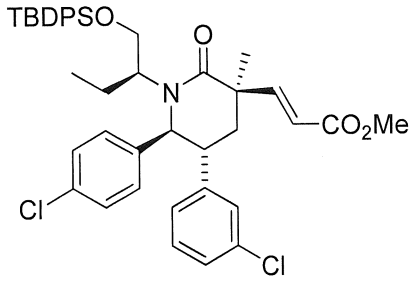
Lithi trietylbohyđrua (1,60ml, 1,60mmol, dung dịch 1M trong THF) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch được khuấy chứa (3S,5R,6S)-metyl 1-((S)-1-(tert-butylđi-phenylsilyloxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-carboxylat (450mg, 0,640mmol; Ví dụ 248, Bước A) ở 0°C trong THF (4ml) trong khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ và sau đó hỗn hợp này được tôi bằng metanol (0,2ml) và xử lý bằng Oxone® ($2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$, do DuPont, Wilmington, DE cung cấp) (1,18g, 1,92mmol) trong nước (50ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ và sau đó được chiết bằng etyl axetat (100ml). Lớp hữu cơ đã phân tách được rửa bằng $Na_2S_2O_3$ (50ml, dung dịch nước bão hòa) và sau đó được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi trong chân không. Bước sắc ký cột (SiO_2, hexan:EtOAc, theo tỷ lệ 1:0 đến 7:3) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. Phổ khối (ESI) m/z = 674,2 (M+1).

Bước C. (3R,5R,6S)-1-((S)-1-(tert-butylđiphenylsilyloxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-carbalđehyt



$NaHCO_3$ (131mg, 1,56mmol) và Dess Martin periođinan (158mg, 0,373mmol) được bổ sung một lần vào dung dịch được khuấy chứa (3R,5R,6S)-1-((S)-1-(tert-butyl-điphenylsilyloxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-(hyđroxymetyl)-3-metylpiperiđin-2-on (210mg, 0,311mmol; Ví dụ 248, Bước B) trong CH_2Cl_2 (8ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng CH_2Cl_2 (30ml) và xử lý bằng $Na_2S_2O_3$ (15ml, dung dịch nước bão hòa) và $NaHCO_3$ (15ml, dung dịch nước bão hòa) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Lớp trong nước layer đã tách được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 50ml) và các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. Phổ khối (ESI) m/z = 672,2 (M+1).

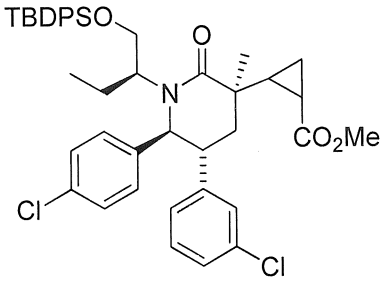
Bước D. (*E*)-Metyl 3-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(tert-butylđiphenylsilyloxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)acrylat



Trimetyl phosphonoaxetat (61µl, 0,43mmol) được bổ sung nhỏ giọt trong 30 giây vào dung dịch được khuấy chứa THF (4ml) và natri hyđrua (16mg, 0,40mmol, dịch phân tán trong dầu 60%) trong khí quyển nitơ ở 0°C. Hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch chứa (3R,5R,6S)-1-((S)-1-(tert-butylđiphenylsilyloxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-carbalđehyt (205mg, 0,305mmol; Ví dụ 248, Bước C) trong THF (3ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ.

Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa EtOAc (80ml) và nước (40ml). Lớp hữu cơ đã phân tách được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi trong chân không. cột sắc ký (SiO_2, hexan:EtOAc, theo tỷ lệ 1:0 đến 8:2) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. Phổ khối (ESI) m/z = 728,2 (M+1).

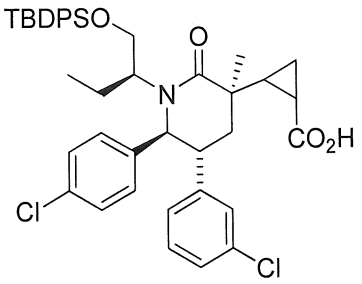
Bước E. Metyl 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl) xyclopropancarboxylat



Trimetylsulfoxoni iođua (72mg, 0,33mmol) được bổ sung thành từng phần trong thời gian 1 phút vào dung dịch được khuấy chứa natri hyđrua (12mg, 0,30mmol, dịch phân tán trong dầu 60%) trong THF (1,0ml) trong khí quyển argon. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch chứa (*E*)-metyl 3-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(tert-butylđiphenylsilyloxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)acrylat (120mg, 0,165mmol; Ví dụ 248, Bước D) trong DMSO (1,0ml) được bổ sung nhỏ giọt trong thời gian 1 phút. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khoảng thời gian đó, lưu huỳnh ylide được tổng hợp thêm bằng cách tạo huyền phù trimetylsulfoxoni iođua (140mg) trong DMSO (0,5ml) trong khí quyển nitơ và xử lý hỗn hợp này bằng NaH (24mg, dịch phân tán trong dầu 60%) và khuấy trong 30 phút. Sau đó, lưu huỳnh ylide được bổ sung vào phản ứng và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ Sau khoảng thời gian đó, lưu huỳnh ylide được tổng hợp thêm bằng cách tạo huyền phù trimesulfoxoni iođua (140mg) trong DMSO (0,5ml) trong khí quyển nitơ và xử lý hỗn hợp này bằng NaH (24mg, dịch phân tán trong dầu 60%) và khuấy trong 30 phút. Sau đó, lưu huỳnh ylide được bổ sung vào phản ứng và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa etyl axetat (70ml) và NH_4Cl (30ml, dung dịch nước bão hòa). Lớp hữu cơ đã phân tách được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi trong chân không. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo (cột C_{18} OBD 10µm điều chế Sunfire, građien rửa giải 40% MeCN trong nước đến 100% MeCN trong nước trong khoảng

thời gian 40 phút, khi cả hai dung môi chứa 0,1% TFA) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất đồng phân khôi đối quang chính rửa giải ra đầu tiên. Hóa học lập thể tại xyclopropan là chất đồng phân không đối quang đơn nhưng không được chỉ định. Phổ khối (ESI) m/z = 742,2 (M+1).

Bước F. Axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(tert-butylđiphenylsilyloxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)xyclopropancarboxylic



Natri hyđroxit (404µl, 0,404mmol, dung dịch nước 1M) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa este thu được theo Ví dụ 248, Bước E (10mg, 0,013mmol) trong THF (1,0ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Sau khoảng thời gian này, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa EtOAc (30ml) và dung dịch HCl 1,0M (5ml). Lớp hữu cơ đã phân tách được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất đồng phân không đối quang đơn lẻ. Phổ khối (ESI) m/z = 728,2 (M+1).

Bước G. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)xyclopropancarboxylic

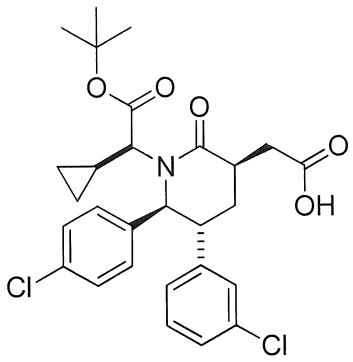
TBAF (0,1ml, dung dịch 1,0M trong THF) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa axit thu được theo Ví dụ 248, Bước F (10mg, 0,014mmol) trong THF (0,2ml). Sau 30 phút, thêm TBAF (0,1ml, dung dịch 1,0M trong THF) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khoảng thời gian đó, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa EtOAc (30ml) và dung dịch nước HCl 1M (5ml). Lớp hữu cơ đã phân tách được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi trong chân không. Cặn thu được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo (cột C_{18} OBD 10µm điều chế Sunfire, građien rửa giải 20% MeCN trong nước đến 80% MeCN trong nước trong khoảng thời gian 30 phút, khi cả hai dung môi chứa 0,1% TFA) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, *CD_3OD*) δ ppm 7,29 - 7,34 (2 H, m), 7,06 - 7,21 (5 H, m), 6,87 -

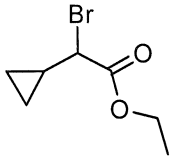
6,98 (1 H, m), 4,70 (1 H, d, *J*=11,0 Hz), 4,06 (1 H, dd, *J*=11,1, 9,3 Hz), 3,45 - 3,56 (2 H, m), 2,89 (1 H, dt, *J*=8,9, 4,5 Hz), 2,48 (1 H, t, *J*=13,5 Hz), 1,92 - 2,04 (1 H, m), 1,78 - 1,88 (1 H, m), 1,61 - 1,72 (1 H, m), 1,43 - 1,53 (2 H, m), 1,22 - 1,36 (6 H, m), 0,41 - 0,52 (3 H, m). Phổ khối (ESI) m/z = 490,0 (M+1).

VÍ DỤ 249

Axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(tert-butoxy)-1-xyclopropyl-2-oxoetyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



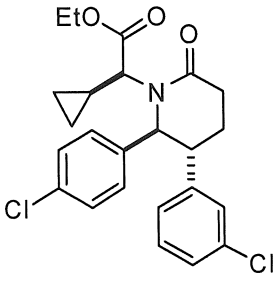
Bước A. Etyl 2-bromo-2-xyclopropylaxetat.

Thionyl clorua (22ml, 

302mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa axit 2-xyclopropylaxetic (24,7g, 247mmol) trong DCE khan (250ml) trong 5 phút ở 25°C. Sau khi được hồi lưu trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, N-bromsucxinimit (53,6g, 301mmol) và hyđro bromua (dung dịch nước 48%) (0,195ml, 1,727mmol) được lần lượt bổ sung vào ở 25°C. Hỗn hợp thu được được làm tăng nhiệt độ để hồi lưu trong thời gian 96 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, EtOH tuyệt đối (200ml) được bổ sung vào và dung dịch màu nâm sẫm thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm (35°C, 4,0 kilopascal) và cặn được tạo huyền phù trong cacbon tetraclorua (300ml) và được cho qua bộ lọc thủy tinh. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm (35°C, 4,0 kilopascal). Bước tinh chế sản phẩm thô theo phương pháp sắc ký (silica gel, 330g × 2, 5% etyl axetat/hexan) và cô các phân đoạn kết hợp mong muốn dưới áp suất giảm (35°C, 4,0 kilopascal) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất lỏng màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 4,20 - 4,32 (2 H, m), 3,59 (1 H, d, *J*=10,4 Hz), 1,53 - 1,66 (1 H, m), 1,29 - 1,36 (3 H, m), 0,76 - 0,93 (2 H, m), 0,51 - 0,61 (1 H, m), 0,40 - 0,47 (1 H, m).

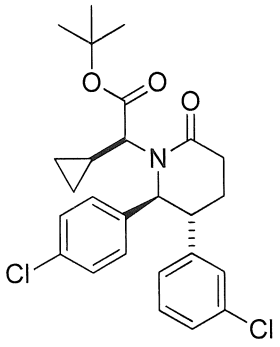
Bước B. (S)-etyl 2-((2S, 3R)-3-(3-clophenyl)-2-(4-clophenyl)-6-oxopiperiđin-1-yl)-2-xyclopropylaxetat



Dung dịch natri hyđrua 60% trong dầu khoáng (2,0g, 50mmol) ở 0°C được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-piperiđin-2-on (8,01g, 25mmol; Ví dụ 1, Bước E) trong DMF (60ml) và hỗn hợp thu được bằng cách đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Etyl 2-bromo-2-xyclopropylaxetat (12,18g, 50mmol) trong DMF (10ml) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp này và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch amoni clorua bão hòa và pha loãng bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước axit xitric 10%, dung dịch nước $NaHCO_3$ 5%, nước, dung dịch nước NaCl bão hòa, sau đó được làm khô trên $MgSO_4$. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng 20% đến 50% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất đồng phân không đối quang rửa giải ra đầu tiên, chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm -0,34 (m, 1H), 0,23 (m, 1H), 0,38 (m, 1H), 0,62 (m, 1H), 1,26 (t, *J*=8 Hz, 3H), 1,39 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 3,09 (m, 1H), 3,20 (d, *J*=12 Hz, 1H), 4,07 (m, 2H), 4,81 (d, *J*=8 Hz, 1H), 6,90 (dt, *J*=7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,11-7,19 (m, 5H), 7,28 (m, 2H). Phổ khối (ESI) m/z = 446,2 (M+1).

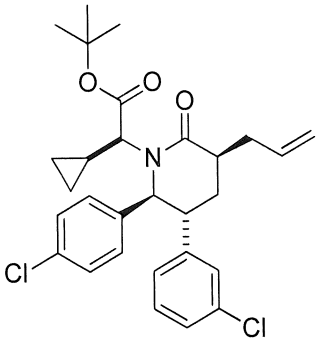
Bước C. (S)-tert-butyl 2-((2S,3R)-3-(3-clophenyl)-2-(4clophenyl)-6-oxopiperiđin-1-yl)-2-xyclopropylaxetat



Lithi hyđroxit (1,68ml, 3,36mmol) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-etyl 2-((2S,3R)-3-(3-clophenyl)-2-(4-clophenyl)-6-oxopiperiđin-1-yl)-2-xyclopropylaxetat (500mg, 1,12mmol) (theo Ví dụ 249, Bước B) trong THF/MeOH/H_2O (theo tỷ lệ 5/5/5, 15ml), và sau đó phản ứng được làm tăng nhiệt độ đến 60°C. Sau khi được khuấy ở 60°C trong 1,5 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và chiết (2 × DCM). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa (1 × dung dịch nước NaCl bão hòa), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô và cô dưới áp suất giảm.

Axit thô (450mg, 1,076mmol) được tổng hợp nêu trên được hòa tan trong DCM (10ml) và axit sulfuric (115ul, 2,151mmol) được bổ sung vào, tiếp theo 2-metylprop-1-en (1,207g, 21,51mmol) ở -78°C. Bình phản ứng này được bịt kín và hỗn hợp này được làm ấm từ từ đến nhiệt độ môi trường. Sau khi được khuấy mạnh trong 4 ngày, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa và làm khô trên natri sulfat, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: 40% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước D. (S)-tert-butyl 2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-1-yl)-2-xyclopropylaxetat



Dung dịch chứa lithi bis(trimetylsilyl)amit (1M trong THF, 0,165ml, 0,165mmol) được bổ sung nhỏ giọt ở -78°C vào dung dịch chứa (S)-tert-butyl 2-((2S,3R)-3-(3-clophenyl)-2-(4clophenyl)-6-oxopiperiđin-1-yl)-2-xyclopropylaxetat (theo Ví dụ 249, Bước C, 71mg, 0,15mmol) và alyl bromua (15,54ul, 0,165mmol) trong 0,5ml THF. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ môi trường. Sau khi khuấy trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa và chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa và làm khô trên natri sulfat, sau đó được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng etyl axetat/hexan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

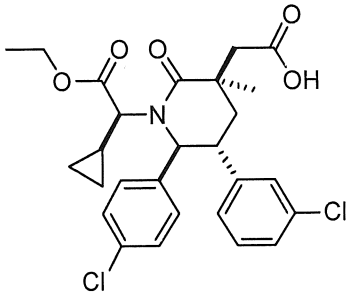
Bước E. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(N-xyclopropylaxetamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục thu được từ (S)-tert-butyl 2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxopiperiđin-1-yl)-2-xyclopropylaxetat (theo Ví dụ 249, Bước D) theo quy trình nêu trong Ví dụ 71, bước F.

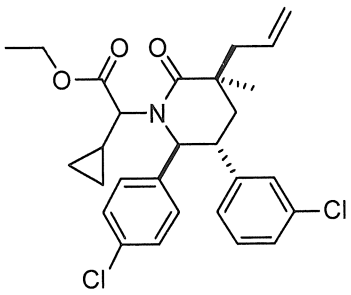
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,08 (m, 1 H), 0,49 (m, 1 H), 0,58 (m, 1 H), 0,66 (m, 1 H), 1,02 (m, 1 H), 1,44 (s, 9 H), 1,99 (m, 1 H), 2,19 (m, 1 H), 2,58 (dd, *J* = 16,0, 4,0 Hz,1 H), 2,66 (m, 1 H), 2,93 (dd, *J* = 12,0, 12,0 HZ, 1 H), 3,20 (s, 1 H), 3,34 (d, *J* =12 HZ, 1 H), 5,37 (s, 1 H), 7,14 (m, 1 H), 7,25–7,33 (m, 3 H), 7,37–7,45 (m, 4 H). Phổ khối (ESI) m/z = 532,2 (M+1).

VÍ DỤ 250

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-etoxy-2-oxoetyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

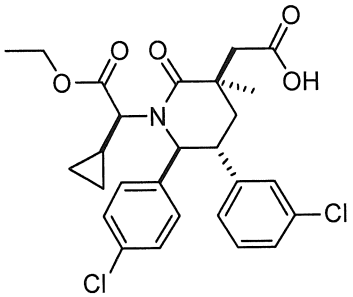


Bước A. Etyl 2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-2-xyclopropylaxetat



Bước ngẫu hợp (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 71, Bước D) và etyl 2-bromo-2-xyclopropylaxetat (theo Ví dụ 249, Bước A) bằng cách áp dụng quy trình như được bộc lộ trong Ví dụ 9, bước A tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm hai chất đồng phân không đối quang.

Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-etoxy-2-oxoetyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



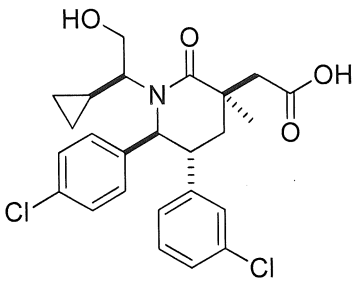
Hợp chất nêu ở đề mục thu được từ chất đồng phân etyl 2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-2-xyclopropylaxetat không đối quang (theo Ví dụ 250, Bước A) bằng cách áp dụng quy trình oxy hóa bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F. Từng chất đồng phân lập thể được tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng (cột 150 x 30mm CHIRALPAK® IC (do CHIRAL TECHNOLOGIES, INC., West Chester, PA, USA cung cấp) với 20% IPA (0,1% DEA)/CO_2, 50ml/phút, trên Thar 350 SFC (do Thar Technologies, Inc., Pittsburg, PA cung cấp)) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất đồng phân lập thể rửa giải ra nhanh hơn.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm -0,49 - -0,40 (m, 1 H) 0,12 - 0,21 (m, 1 H) 0,36 - 0,46 (m, 1 H) 0,64 (m, 1 H) 1,28 (t, *J*=7,14 Hz, 3 H) 1,37 (s, 3 H) 1,40 - 1,56 (m, 1 H) 2,14 - 2,27 (m, 2 H) 2,83 (d, *J*=14,48 Hz, 1 H) 2,95 (d, *J*=14,48 Hz, 1 H) 3,02 (d, *J*=9,78 Hz, 1 H) 3,22 - 3,36 (m, 1 H) 4,06 - 4,22 (m, 2 H) 4,75 (d, *J*=9,39 Hz, 1 H)

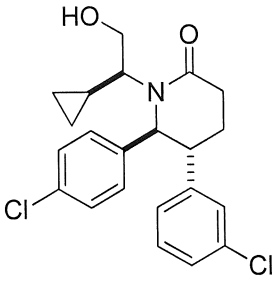
6,81 (m, 1 H) 7,00 - 7,21 (m, 5 H) 7,21 - 7,35 (m, 2 H). Phổ khối (ESI) m/z = 518,0 (M+1).

VÍ DỤ 251

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-hyđroxyetyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



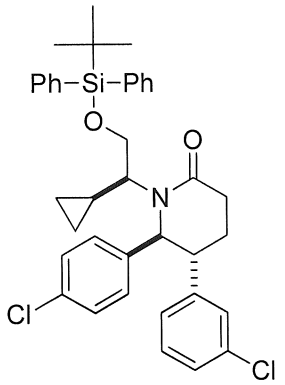
Bước A. (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-hyđroxyetyl)piperiđin-2-on



Dung dịch chứa lithi bohyđrua (2M trong THF, 15,46ml, 30,9mmol) được bổ sung vào dung dịch ở 0°C chứa (S)-etyl 2-((2S,3R)-3-(3-clophenyl)-2-(4-clophenyl)-6-oxopiperiđin-1-yl)-2-xyclopropylaxetat (theo Ví dụ 249, Bước B, 2,3g, 5,15mmol) trong ete (40ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 20 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và chiết vào EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên natri sulfat và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn, mà được sử dụng không cần tinh chế thêm.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,00 (m, 1H), 0,23 (m, 1H), 0,48-0,57 (m, 2H), 0,85 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,61 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 3,22 (dd, *J*=11,2, 9,8 Hz, 1H), 3,42 (td, *J*=10,1, 4,3 Hz, 1H), 3,60 (m, 1H), 4,93 (d, *J*=6,5 Hz, 1H), 6,89 (m, 1H), 7,09 (m, 4H), 7,18 (m, 2H), 7,27 (m, 1H). Phổ khối (ESI) m/z = 404,0 (M+1).

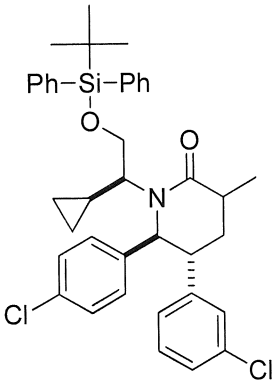
Bước B. (5R,6S)-1-((S)-2-((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)piperiđin-2-on



Sản phẩm theo Ví dụ 251 bước A được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở đề mục này theo quy trình tương tự với quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 185 bước C.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm -0,70 (m, 1H), -0,40 (m, 1H), 0,02 (m, 1H), 0,13 (m, 1H), 0,91 (s, 9H), 1,09 (m, 1H), 1,92-1,91 (m, 2H), 2,47-2,50 (m, 2H), 2,78 (s, br, 1H), 2,80 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,62 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,82-6,91 (m, 4H), 6,91-7,03 (m, 3H), 7,18-7,26 (6H), 7,37-7,45 (m, 4H). Phổ khối (ESI) m/z = 642,3 (M+1).

Bước C. (5R,6S)-1-((S)-2-((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on

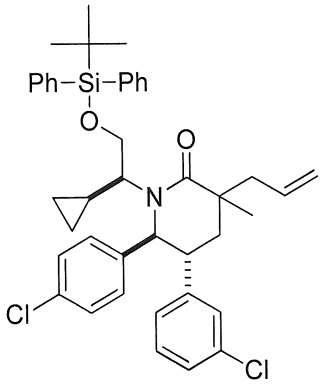


(5R,6S)-1-((S)-2-((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 251 Bước B, 7,9g, 12,29mmol) được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở đề mục, hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang theo phương pháp nêu trong Ví dụ 185, Bước D.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm -0,15 (m, 1H), 0,00 (m, 1H), 0,41-0,52 (m, 2H), 1,26 (s, 9H), 1,41 (m, 1H), 1,62 (d, *J*=7,2 Hz, 3H), 2,09 (m, 1H), 2,30 (m, 1H),

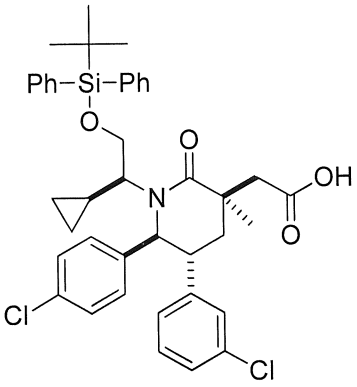
2,87 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 5,11 (d, *J*=6,1 Hz, 1H), 7,16-7,34 (m, 4H), 7,37-7,46 (m, 4H), 7,51-7,65 (m, 6H), 7,74-7,78 (m, 4H).

Bước D. (5R,6S)-3-Alyl-1-((S)-2-((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-
clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on



(5R,6S)-1-((S)-2-(tert-butylđiphenylsilyloxy)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on (5,02g, 7,64mmol, Ví dụ 251, Bước C) được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở đề mục này theo quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 185, Bước E. Sau khi xử lý, sản phẩm chưa tinh chế được sử dụng ở dạng thu được.

Bước E. Axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



(5R,6S)-3-alyl-1-((S)-2-((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 251, Bước D, 106mg, 0,15mmol) được xử lý theo quy trình nêu trong Ví dụ 185, Bước F để tạo ra axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-

clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic. Phổ khối (ESI) m/z = 714,3 (M+1).

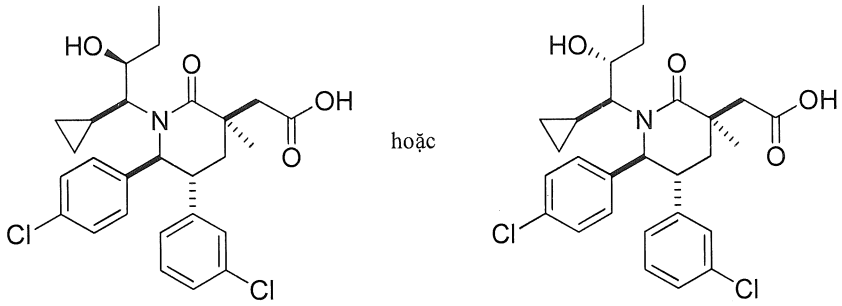
Bước F. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-hyđroxyetyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Dung dịch chứa tetrabutylamoni florua, (1,0 M trong THF, 0,453ml, 0,453mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(tert-butylđiphenylsilyloxy)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (theo Ví dụ 251, Bước E, 108mg, 0,151mmol) trong THF (4ml) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 20 giờ. Phân tích theo phương pháp LC-MS cho thấy phản ứng không hoàn thành nên thêm 0,225ml dung dịch tetrabutylamoni florua được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 26 giờ nữa. Hỗn hợp này được pha loãng trong etyl axetat sau đó được rửa bằng nước và dung dịch nước NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và cô. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (cột C_{18} OBD 10µm điều chế Sunfire, građien rửa giải 10% MeCN trong nước đến 80% MeCN trong nước trong khoảng thời gian 30 phút, khi cả hai dung môi chứa 0,1% TFA) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn.

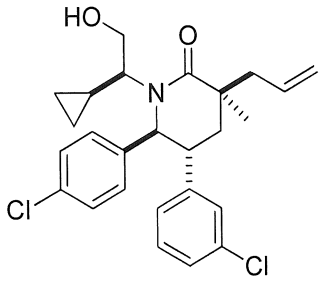
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δppm -0,30 (s, m, 1H), 0,00 (s, m, 1H), 0,37 (m, 2H), 0,79 (m, 1H), 1,22 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 2,52 (d, *J*=14,1 Hz, 1H), 2,70 (d, *J*=13,9 Hz, 1H), 3,00 (m, 2H), 3,20 (s, br, 3H), 3,29 (m, 1H), 4,65 (d, *J*=10.o Hz, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,84 (s, br, 2H), 6,97 (m, 3H), 7,04 (m, 2H). Phổ khối (ESI) m/z = 476,2 (M+1).

VÍ DỤ 252

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((1S,2S)-1-xyclopropyl-2-hyđroxybutyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((1S,2R)-1-xyclopropyl-2-hyđroxybutyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



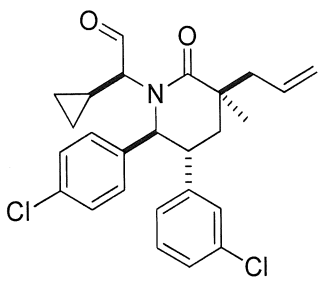
Bước A. (3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-hyđroxyetyl)-3-metylpiperiđin-2-on



Dung dịch chứa tetrabutylamoni florua trong THF (1M, 2,10ml, 2,10mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa các chất đồng phân không đối quang (5R,6S)-3-alyl-1-((S)-2-(tert-butylđiphenylsilyloxy)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 251, Bước D, 488mg, 0,700mmol) trong THF (10ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng trong etyl axetat và rửa bằng nước và dung dịch nước NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat. Bước sắc ký trên silicagel rửa giải bằng etyl axetat/hexan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất đồng phân không đối quang đơn lẻ.

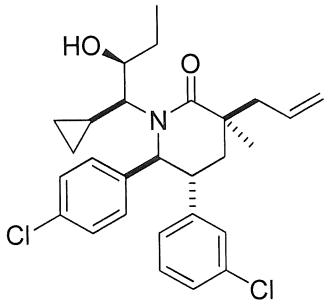
Phổ khối (ESI) m/z = 458,0 (M+1)

Bước B. (S)-2-((3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-2-xyclopropylaxetalđehyt

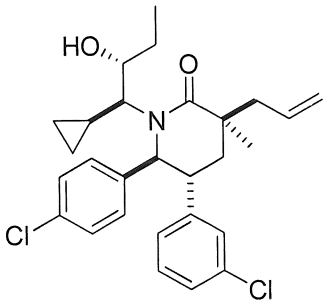


(3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-hyđroxyetyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 252, Bước A, 80mg, 0,17mmol) được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bọt màu trắng theo quy trình được bộc lộ trong Ví dụ 91, Bước C. Phổ khối (ESI) m/z = 456,1 (M+1)

Bước C. (3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((1S,2S)-1-xyclopropyl-2-hyđroxybutyl)-3-metylpiperiđin-2-on hoặc (3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((1S,2R)-1-xyclopropyl-2-hyđroxybutyl)-3-metylpiperiđin-2-on



hoặc

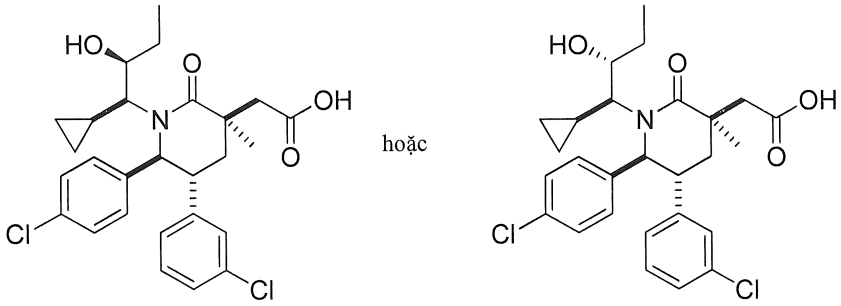


Theo quy trình nêu trong Ví dụ 149, Bước A, thay etyl magie bromua cho metyl magie bromua, (S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-2-xyclopropylaxetalđehyt (theo Ví dụ 252, Bước B, 90mg, 0,20mmol) được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở đề mục này mà thu được ở dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải thứ hai sau khi sắc ký.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm -0,43 (m, 1H), -0,16 (m, 1H), 0,32 (m, 1H), 0,51 (m, 1H), 0,78 (t, *J*=,3 Hz, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,21-1,35 (m, 1H), 2,54 (m, 2H), 1,57 (s, br, 1H), 1,87-2,0 (m, 2H), 2,21 (s, br, 1H), 2,50-2,62 (m, 2H), 3,22 (ddd, *J*=12,8, 10,2, 4,0 Hz, 1H), 3,68 (s, br, 1H), 4,34 (d, *J*=10,0 Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 5,14 (d, *J*=8 Hz, 1H), 5,79 (m, 1H), 6,65 (dt, *J*=7,6, 1,6 Hz, 1H), 6,87-6,91 (m, 3H), 7,01-7,07 (m, 2H), 7,16-7,18 (m, 2H). Phổ khối (ESI) m/z = 486,3 (M+1)

Bước D. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((1S,2S)-1-xyclopropyl-2-

hyđroxybutyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((1S,2R)-1-xyclopropyl-2-hyđroxybutyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

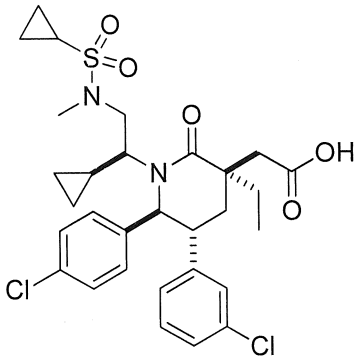


Hợp chất nêu ở đề mục thu được bằng cách xử lý hợp chất theo ví dụ 252, Bước C theo phương pháp nêu trong Ví dụ 71, Bước F.

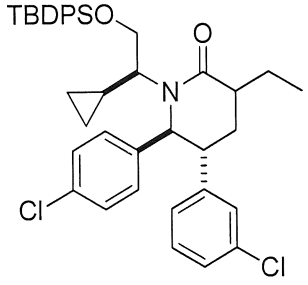
^{1}H NMR (400 MHz, *Metanol-d4*) δ ppm -0,16 (s, br, 1H), 0,26 (s, br, 1H), 0,55 (s, br, 1H), 0,67 (s, br, 1H), 0,86 (m, 3H), 1,32 (m, 4H), 1,41 (s, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 2,64 (d, *J*=12 Hz, 1H), 2,99 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3,51 (m, 1H), 4,97 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,17 (m, 4H), 7,28 (m, 2H). Phổ khối (ESI) m/z = 504,1 (M+1).

VÍ DỤ 253

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-metyl-xyclopropansulfonamiđo)etyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A. (5R,6S)-1-((S)-2-((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etylpiperiđin-2-on

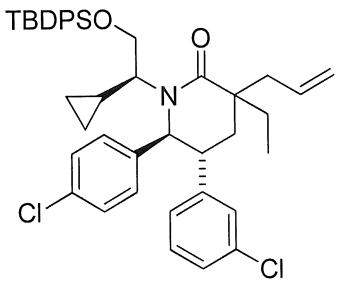


Bằng cách áp dụng quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 185, Bước D, thay etyl iođua cho metyl iođua, (5R,6S)-1-((S)-2-(tert-butylđiphenylsilyloxy)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 251, Bước B, 2,6g, 4,05mmol) được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bọt.

^{1}H NMR (400 MHz, *Metanol-d4*) δ ppm -0,39 (m, 1H), -0,22 (m, 1H), 0,20-0,24 (m, 1H), 0,35-0,38 (m, 1H), 1,03-1,19 (m, 14), 1,26 (t, *J*=4 Hz, 1H), 1,78-1,84 (m, 1H), 1,94-1,99 (m, 1H), 2,13-2,19 (m, 2H), 2,46-2,51 (m, 1H), 3,24-3,26 (m, 1H), 3,52-3,53 (m, 1H), 5,0 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,17-7,24 (m, 5H), 7,30-7,32 (m, 2H), 7,37-7,50 (m, 6H), 7,58-7,62 (m, 4H). Phổ khối (ESI) m/z = 670,2 (M+1)

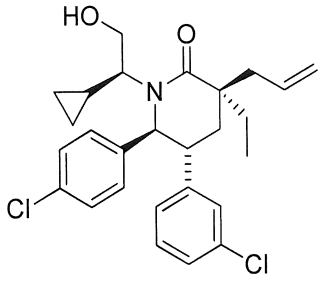
Bước B. (5R,6S)-3-Alyl-1-((S)-2-((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-

clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etylpiperiđin-2-on



Bằng cách áp dụng quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 185, Bước E, (5R,6S)-1-((S)-2-(tert-butylđiphenylsilyloxy)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 253, Bước A, 1,6g, 2,38mmol) được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở đề mục này mà được sử dụng không cần tinh chế thêm.

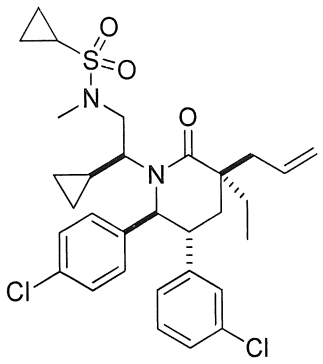
Bước C. (3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-hyđroxyetyl)-3-etylpiperiđin-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng quy trình tương tự Ví dụ 202, Bước A. Hợp chất này được tách ở dạng chất đồng phân rửa giải thứ hai không đối quang sau khi sắc ký trên silicagel rửa giải bằng etyl axetat/hexan.

^{1}H NMR (400 MHz, *Metanol-d4*) δ ppm -0,48 (m, 1H), -0,01 (m, 1H), 0,40 (m, 1H), 0,48 (m, 1H), 0,97-1,01 (m, 3H), 1,37 (m, 1H), 1,49-1,58 (m, 1H), 1,75-1,78 (d, *J*=12 Hz, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,38 (t, *J*=16 Hz, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 3,94 (t, *J*=12 Hz, 1H), 4,79 (d, *J*=12 Hz, 1H), 5,20-5,28 (m, 2H), 5,94-6,03 (m, 1H), 6,96 (s, br, 1H), 7,09 (s, 2H), 3,01 (s, br, 3H), 7,29 (s, br, 2H). Phổ khối (ESI) m/z = 472,1 (M+1).

Bước D. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)-N-metylxyclopropansulfonamit



(3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-hyđroxyetyl)-3-etylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 253, Bước C, 125mg, 0,265mmol) được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở đề mục này theo quy trình được bộc lộ trong Ví dụ 202, Bước C.

^{1}H NMR (400 MHz, *Metanol-d4*) δ ppm -0,46 (s, br, 1H), -0,24 (s, br, 1H), 0,48 (s, br, 2H), 0,96 (t, *J*=7,5 Hz, 3H), 0,99 (m, 6H), 1,71-1,79 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 2,35 (t, *J*=16 Hz, 1H), 2,51 (s, br, 1H), 2,69 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 4,89 (m, 1H), 5,17-5,28 (m, 2H), 5,94-6,05 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,17-7,19 (m, 4H), 7,30 (m, 2H). Phổ khối (ESI) m/z = 589,2 (M+1).

Bước E. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)etyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

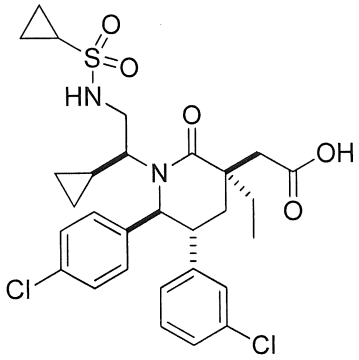
Hợp chất nêu ở đề mục thu được từ N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)-N-

metylxyclopropansulfonamit (theo Ví dụ 253, Bước D) theo quy trình được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F.

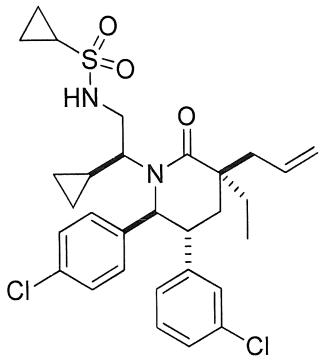
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm -0,71 (s, br, 1H), -0,29 (s, br, 1H), 0,31-0,41 (d, br, 2H), 0,88 (m, 6H), 1,10 (s, br, 2H), 1,19 (m, 2H), 1,82-1,87 (m, 2H), 2,20-2,27 (m, 2H), 2,69-2,73 (d, *J*=16 Hz, 1H), 2,82 (s, br, 4H), 2,97-3,03 (m, 3H), 4,72 (d, *J*=12 Hz, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,88 (s, br, 2H), 7,06 (m, 3H), 7,16 (s, br, 2H). Phổ khối (ESI) m/z = 607,2 (M+1).

VÍ DỤ 254

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-(xyclopropansulfonamiđo)-1-xyclopropyletyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



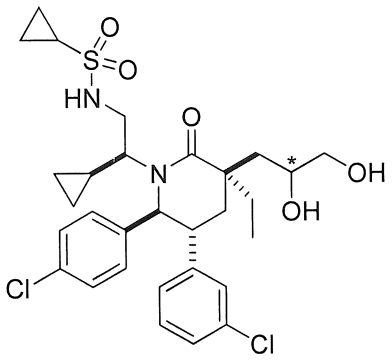
Bước A. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)xyclopropansulfonamit



(3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-hyđroxyetyl)-3-etylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 253, Bước C,) được liên hợp với xyclopropansulfonamit theo quy trình được bộc lộ trong Ví dụ 202, bước C để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bọt màu trắng.

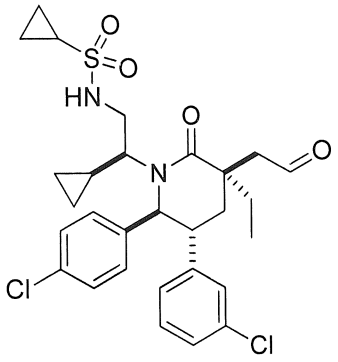
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm -0,28 (s, br, 1H), 0,00 (s, br, 1H), 0,36 (d, br, 2H), 0,66 (m, 7H), 0,89 (m, 2H), 1,50 (m, 1H), 1,53 (dd, *J*=13,7, 3,1 Hz, 1H), 1,98 (t, *J*=13,7 Hz, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,71 (s, br, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,97 (ddd, *J*=13,6, 10,6, 3,0 Hz, 1H), 3,13 (s, br, 1H), 4,54 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 4,91-4,96 (m, 2H), 5,63-5,73 (m, 1H), 6,49 (dt, *J*=7,5, 1,5 Hz, 1H), 6,72 (t, *J*=1,9 Hz, 2H), 6,85-6,91 (m, 3H), 6,94 (s, br, 2H). Phổ khối (ESI) m/z = 575,2 (M+1).

Bước B. N-((2S)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-(2,3-đihyđroxypropyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl) xyclopropansulfonamit



Dung dịch chứa N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)xyclopropansulfonamit (theo Ví dụ 254, Bước A, 80mg, 0,139mmol) trong THF (375µl), nước (250µl) và t-butanol (208µl) được xử lý bằng 4-metylmorpholin N-oxit (57,0mg, 0,486mmol) tiếp theo là 2,5% osmi tetroxit trong t-butanol (45,6µl, 3,47µmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ, hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước và dung dịch nước NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang (85mg) mà nó được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. Phổ khối (ESI) m/z = 609,1 (M+1)

Bước C. N-((S)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-2-oxo-3-(2-oxoetyl)piperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)xyclopropansulfonamit



Natri periođat (89mg, 0,418mmol) được bổ sung vào dung dịch trong chứa N-((2S)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-(2,3-đihyđroxypropyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)xyclopropansulfonamit (theo Ví dụ 254, Bước B, 85mg, 0,14mmol) trong nước (0,5ml) và THF (1ml). Sau vài phút, chất rắn tạo thành. Metanol (1ml) được bổ sung vào và nhũ tương tạo ra được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch nước NaCl bão hòa và chiết hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (94mg) mà nó được sử dụng không cần tinh chế ở bước tiếp theo. Phổ khối (ESI) m/z = 577,0 (M+1)

Bước D. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-(xyclopropans-ulfonamiđo)-1-xyclopropyletyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

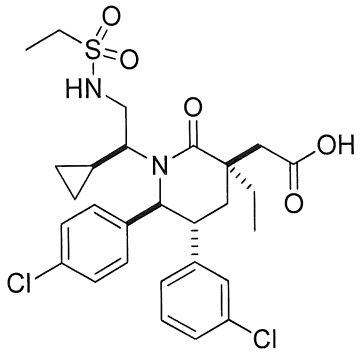
Dung dịch chứa natri clorit (58,9mg, 0,651mmol) trong 0,25 × kali phosphat monobazơ 1,25M trong nước (1ml) ở 0°C được bổ sung vào dung dịch trong chứa N-((S)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-2-oxo-3-(2-oxoetyl)piperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)xyclopropansulfonamit (theo Ví dụ 254, Bước C, 94mg, 0,163mmol) trong dung dịch nước kali phosphat monobazơ 1,25M (1ml) + t-butanol (1ml) + dung dịch 2-metylbut-2-en 2M trong THF (4,07ml, 8,14mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 4 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng 0,6 ml dung dịch natri thiosulfat 1M. Sau khi khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được axit hóa bằng 1,2ml dung dịch kali bisulphat 1M. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, tiếp đó bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, và làm khô trên natri sulfat. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo (cột C_{18} OBD 10µm điều chế Sunfire, građien rửa

giải 20% MeCN trong nước đến 80% MeCN trong nước trong khoảng thời gian 30 phút, khi cả hai dung môi chứa 0,1% TFA) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

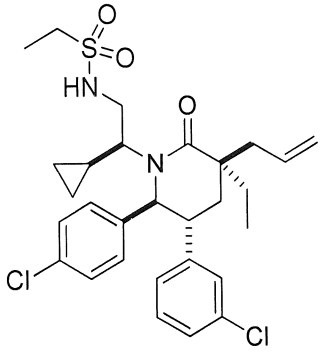
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,00 (s, br, 1H), 0,30 (s, br, 1H), 0,64 (d, br, 2H), 0,96 (m, 7H), 1,12 (m, 3H), 1,75-1,82 (m, 1H), 1,92 (dd, *J*=13,8, 3,03 Hz, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,34 (t, *J*=13,8 Hz, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,84 (s, br, 3H), 3,05 (dd, *J*=13,0, 5,18 Hz, 1H), 3,24 (ddd, *J*=13,5, 10,3, 2,74 Hz, 1H), 3,53 (s, br, 1H), 4,84 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 6,78 (dt, *J*=7,63, 1,37 Hz, 1 H) 7,02 (t, *J*=1,86 Hz, 2 H) 7,10 - 7,20 (m, 5 H). Phổ khối (ESI) m/z = 593,0 (M+1).

VÍ DỤ 255

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(etylsulfonamiđo)etyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



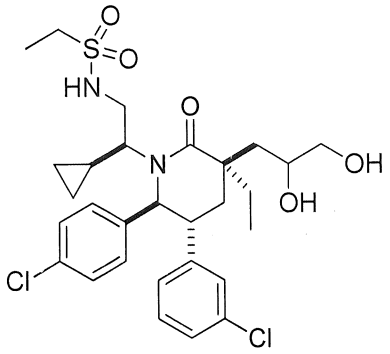
Bước A. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)etansulfonamit



Bước ngẫu hợp (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-hyđroxyetyl)-3-etylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 253, Bước C) bằng etylsulfonamit theo quy trình nêu trong Ví dụ 202, Bước D tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

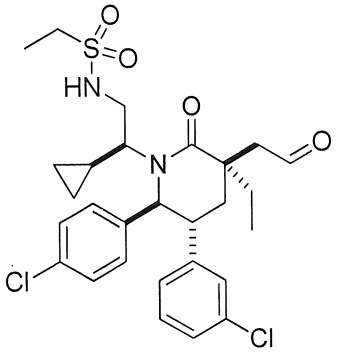
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm -0,29 (s, br, 1H), 0,00 (s, br, 1H), 0,37 (d, br, 2H), 0,69 (t, *J*=7,3 Hz, 3H), 1,14 (t, *J*=8 Hz, 3H), 1,30 (m, 1H), 1,56 (dd, *J*=13,7, 3,1 Hz, 1H), 1,69 (m, 1H), 2,01 (t, *J*=13,7 Hz, 1H), 2,38-2,40 (m, 1H), 2,44-2,48 (m, 1H), 2,77 (m, 4H), 2,99-3,12 (m, 2H), 4,58 (d, *J*=10,6 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,98 (dd, *J*=7,0, 2,0 Hz, 1H), 5,43 (s, br, 1H), 5,67-5,76 (m, 1H), 6,54 (dt, *J*=7,4, 1,6 Hz, 1H), 6,75 (s, br, 2H), 63,87-6,93 (m, 3H), 6,94 (s, br, 2H). Phổ khối (ESI) m/z = 563,2 (M+1).

Bước B. N-((2S)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-(2,3-đihyđroxypropyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)etansulfonamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang bằng cách áp dụng quy trình tương tự với quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 254, Bước B.

Bước C. N-((S)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-2-oxo-3-(2-oxoetyl)piperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)etansulfonamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng quy trình tương tự được bộc lộ trong Ví dụ 254, Bước C. Phổ khối (ESI) m/z = 565,2 (M+1).

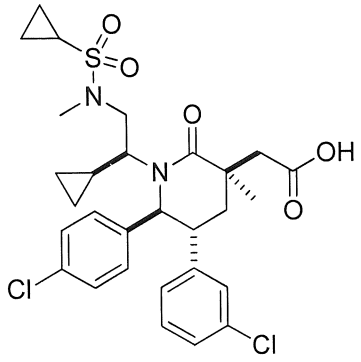
Bước D. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(etylsulfonamiđo)etyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục thu được bằng cách áp dụng quy trình tương tự đã được bộc lộ trong Ví dụ 254, bước D.

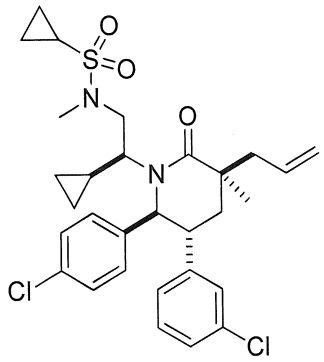
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm -0,51 (s, br, 1H), 0,00 (s, br, 1H), 0,39 (s, br, 1H), 0,47 (s, br, 1H), 0,97 (t, *J*=7,4 Hz, 4H), 1,32 (t, *J*=7,4 Hz, 5H), 1,74-1,81 (m, 1H), 1,93-2,02 (m, 2H), 2,37 (t, *J*=12 Hz, 1H), 2,64 (d, *J*=13,7 Hz, 1H), 2,91 (d, *J*=13,5 Hz, 1H), 3,04 (m, 3H), 3,40 (m, 1H), 4,90 (d, *J*=10,8 Hz, 1H), 6,99 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,14-7,19 (m, 5H). Phổ khối (ESI) m/z = 581,2 (M+1).

VÍ DỤ 256

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-metyl-xyclo propansulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-piperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)-N-metylxyclopropansulfonamit

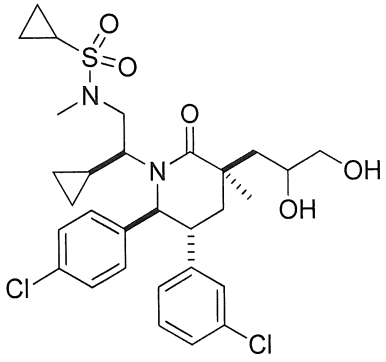


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng quy trình tương tự được bộc lộ trong Ví dụ 202, Bước D.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm -0,71 (s, br, 1H), -0,31 (s, br, 1H), 0,31 (s, br, 1H), 0,40 (s, br, 1H), 1,01 (m, 2H), 1,25 (m, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,59 (s, br, 1H), 1,85-1,89 (dd, *J*=13,6, 3,4 Hz, 2H), 2,22 (m, 1H), 2,35 (s, br, 1H), 2,67 (d, *J*=8 Hz, 2H),

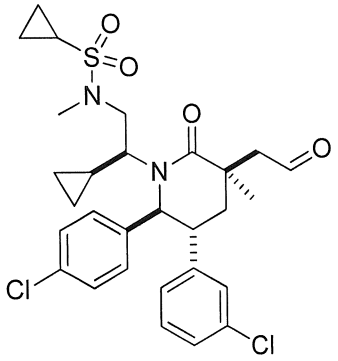
2,94 (s, 3H), 3,11 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 4,78 (d, *J*=8 Hz, 1H), 5,19 (m, 2H), 5,25 (s, 1H), 5,85-5,95 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 7,23 (m, 2H). Phổ khối (ESI) m/z = 575,2 (M+1).

Bước B. N-((2S)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-(2,3-đihyđroxypropyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)-N-metylxyclopropansulfonamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang bằng cách áp dụng quy trình tương tự với quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 254, Bước B. Phổ khối (ESI) m/z = 609,1 (M+1).

Bước C. N-((S)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-3-(2-oxoetyl)piperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)-N-metylxyclopropansulfonamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng quy trình tương tự được bộc lộ trong Ví dụ 254, Bước C. Phổ khối (ESI) m/z = 577,2 (M+1).

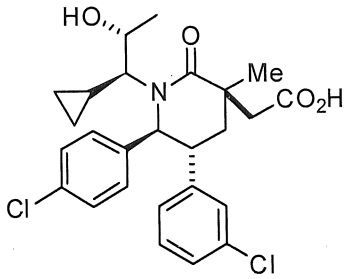
Bước D. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N- metylxyclopropansulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng quy trình tương tự được bộc lộ trong Ví dụ 254, Bước D.

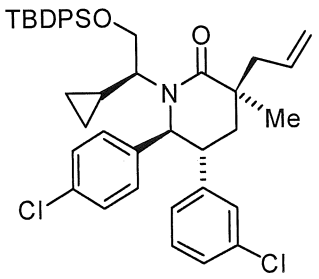
^{1}H NMR (400 MHz, *Metanol-d4*) δ ppm -0,71 (s, br, 1H), -0,28 (s, br, 1H), 0,29 (s, br, 1H), 0,40 (s, br, 1H), 1,06 (d, br, 4H), 1,44 (s, 3H), 1,73 (s, br, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,20 (s, br, 1H), 2,35 (t, *J*=8 Hz, 1H), 2,57 (s, br, 1H), 2,70 (d, *J*=12 Hz, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,99 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3,07 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 4,40 (s, br, 1H), 4,82 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,02-7,05 (m, 3H), 7,11 (m, 3H), 7,31 (s, br, 2H). Phổ khối (ESI) m/z = 593,2 (M+1).

VÍ DỤ 257

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((1S,2R)-1-xyclopropyl-2-hyđroxypropyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic.

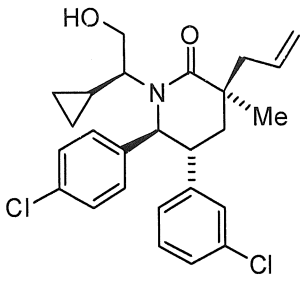


Bước A. (3S,5R,6S)-3-Alyl-1-((S)-2-(tert-butylđiphenylsilyloxy)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on



Hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang được điều chế từ (5R,6S)-1-((S)-2-(tert-butylđiphenylsilyloxy)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on (4,34g, 6,61mmol) theo phương pháp nêu trong Ví dụ 251, Bước D được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng etyl axetat/hexan. Các phân đoạn chứa epime mong muốn được kết hợp và cô để tạo ra (3S,5R,6S)-3-alyl-1-((S)-2-(tert-butylđiphenylsilyloxy)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on ở dạng bọt màu trắng nặng 3,01g (hiệu suất 65%). MS (ESI) m/z = 696 $[M+H]^+$.

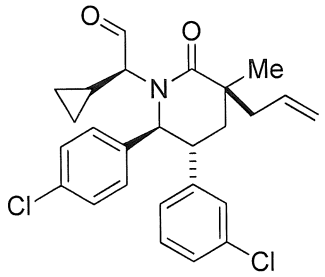
Bước B. (3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-hyđroxyetyl)-3-metylpiperiđin-2-on. (xem cả: Ví dụ 252 bước A)



Việc xử lý (3S,5R,6S)-3-alyl-1-((S)-2-(tert-butylđiphenylsilyloxy)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 257, Bước A, 3,00g, 4,31mmol) theo quy trình nêu trong Ví dụ 252, Bước A tạo ra (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-hyđroxyetyl)-3-metylpiperiđin-2-on ở dạng bọt màu trắng (1,905g, 97%).

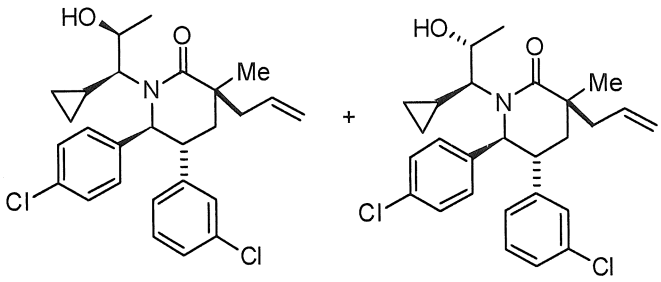
^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ 0,00 - 0,15 (m, 1 H), 0,18 - 0,35 (m, 1 H), 0,44 - 0,69 (m, 2 H), 0,75 - 0,87 (m, 1 H), 1,28 (s, 3 H), 1,87 - 2,03 (m, 2 H), 2,48 - 2,72 (m, 2 H), 3,01 - 3,22 (m, 2 H), 3,41 (td, *J* = 10,33, 4,52 Hz, 1 H), 3,60 (dd, *J* = 11,00, 4,40 Hz, 1 H), 4,86 (d, *J* = 10,03 Hz, 1 H), 5,06 - 5,24 (m, 2 H), 5,74 - 5,97 (m, 1 H), 6,74 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H), 6,86 - 7,10 (m, 3 H), 7,10 - 7,26 (m, 4 H). MS (ESI) m/z = 458 $[M+H]^+$

Bước C. (S)-2-((3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-2-xyclopropylaxetalđehyt. (xem cả: Ví dụ 252 bước B)



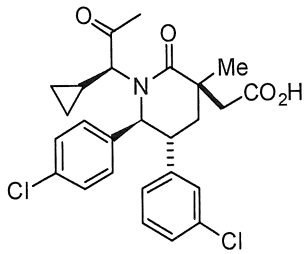
(3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-hyđroxyetyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 257, Bước B, 1,01g, 2,2mmol) được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bọt màu trắng (866mg, 86%) theo quy trình được bộc lộ trong Ví dụ 91, Bước C. MS (ESI) m/z = 456 $[M+H]^+$.

Bước D. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((1S,2R)-1-xyclopropyl-2-hyđroxypropyl)-3-metylpiperiđin-2-on và (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((1S,2S)-1-xyclopropyl-2-hyđroxypropyl)-3-metylpiperiđin-2-on



Theo quy trình nêu trong Ví dụ 149, Bước A, (S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-2-xyclopropylaxetalđehyt (theo Ví dụ 257, Bước C, 866mg, 1,897mmol) được xử lý bằng metyl magie bromua để tạo ra các rượu đồng phân không đối quang (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((1S,2R)-1-xyclopropyl-2-hyđroxypropyl)-3-metylpiperiđin-2-on và (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((1S,2S)-1-xyclopropyl-2-hyđroxypropyl)-3-metylpiperiđin-2-on ở dạng bọt màu trắng. MS (ESI) m/z = 472 $[M+H]^+$.

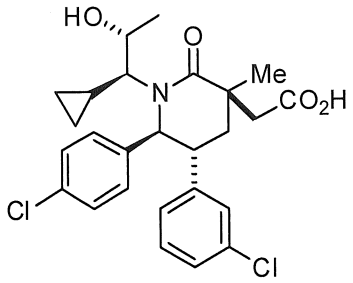
Bước E. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-oxopropyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic.



(3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-hyđroxypropyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 257, Bước D, 809mg, 1,71mmol) được xử lý theo quy trình được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F, để tạo ra, sau bước tinh chế SFC, axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-oxopropyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, *Metanol-D4*) δ -0,70 - -0,47 (m, 1 H), 0,10 (dq, *J* = 9,78, 5,05 Hz, 1 H), 0,31 - 0,48 (m, 1 H), 0,63 (tt, *J* = 8,59, 5,35 Hz, 1 H), 1,34 (s, 3 H), 1,47 - 1,58 (m, 1 H), 2,15 - 2,35 (m, 6 H), 2,65 (d, *J* = 13,69 Hz, 1 H), 2,79 (d, *J* = 10,03 Hz, 1 H), 2,98 (d, *J* = 13,69 Hz, 1 H), 3,48 - 3,57 (m, 1 H), 4,65 (d, *J* = 10,51 Hz, 1 H), 6,94 - 7,01 (m, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 7,11 - 7,54 (m, 6 H). MS (ESI) m/z = 488 $[M+H]^+$.

Bước F. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((1S,2R)-1-xyclopropyl-2-hyđroxypropyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

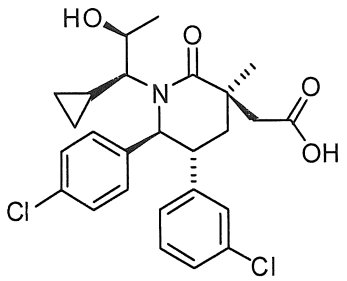


Bước khử axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-oxopropyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic trong metanol ở 0°C bằng natri bohyđrua tạo ra hỗn hợp gồm các rượu đồng phân không đối quang theo tỷ lệ ~2:1. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng građien isopropanol trong hexan. Các phân đoạn chứa chất đồng phân chính được cô và sau đó được sấy khô ở nhiệt độ thấp ra khỏi axetonitril/nước để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng mịn.

^{1}H NMR (500 MHz, *Metanol-d4*) δ ppm -0,29 (br s,1 H), 0,20 (br s, 1 H), 0,46 (br s,1 H), 0,60 (br s,1 H), 1,19 (br s,3 H), 1,24 - 1,35 (m, 1 H), 1,39 (s, 3 H), 2,10 - 2,29 (m, 2 H), 2,63 (d, *J* = 13,69 Hz, 1 H), 2,82 (br s,1 H), 2,98 (d, *J* = 13,94 Hz, 1 H), 3,40 - 3,50 (m, 1 H), 3,57 (br s,1 H), 4,82 (d, *J* = 11,00 Hz, 1 H), 6,61 - 7,64 (m, 8 H). MS (ESI) m/z = 490 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 258

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((1S,2S)-1-xyclopropyl-2-hyđroxypropyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

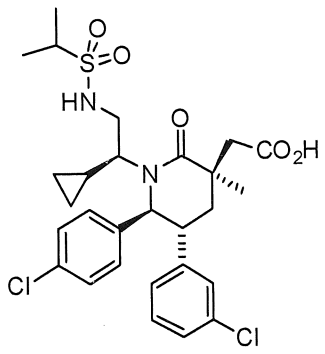


L-Selectride® (do Aldrich, St. Louis, MO cung cấp), (1M trong THF, 5,0ml, 5,00mmol) được bổ sung nhỏ giọt trong khoảng thời gian 5 phút vào dung dịch chứa axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-oxopropyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (theo Ví dụ 257, Bước E, 1,035g, 2,12mmol) trong THF (35ml) ở -78°C. Sau 90 phút, hỗn hợp này được để ấm đến 0°C và được tôi một cách cẩn thận bằng cách bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa. Pha nước được chiết ba lần bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch HCl 1M, nước, dung dịch nước NaCl bão hòa và làm khô trên natri sulfat. Sau khi cô trong chân không, cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silic đioxit rửa giải bằng građien isopropanol trong hexan. Các phân đoạn chứa chất đồng phân chính được cô và sau đó được sấy khô ở nhiệt độ thấp ra khỏi axetonitril/nước để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bột màu trắng. Hóa học lập thể chỉ định theo cách tương tự Ví dụ 152.

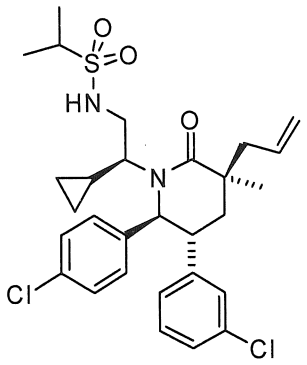
^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d_6*) δ -0,69 (br s, 1 H), -0,35 (br s, 1 H), 0,17 (br s, 1 H), 0,36 (br s, 1 H), 1,07 (br s, 1 H), 1,27 (s, 4 H), 1,98 - 2,23 (m, 2 H), 2,53 - 2,58 (m, 1 H), 2,93 (d, *J* = 13,94 Hz, 1 H), 3,36 - 3,49 (m, 1 H), 3,74 - 4,44 (m, 1 H), 4,46 - 5,11 (m, 2 H), 6,60 - 7,59 (m, 8 H). MS (ESI) m/z = 490 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 259

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(1-metyl-etylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-piperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)propan-2-sulfonamit



(3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-hy-đroxyetyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 252, Bước A, 59,3mg, 0,129mmol;) và isopropyl sulfonamit (48,7mg, 0,395mmol) được liên hợp theo quy trình như được bộc lộ trong Ví dụ 202, Bước C để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này được phân tách sau khi sắc ký trên silicagel ở dạng rắn màu trắng đục. MS (ESI) m/z = 563 $[M+H]^+$.

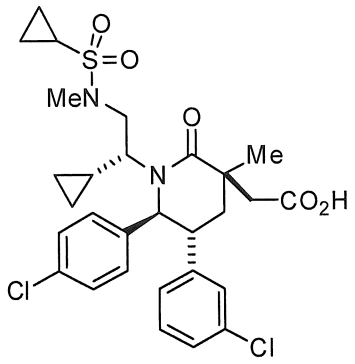
Bước B: Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(1-metyletylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic.

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được từ N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)propan-2-sulfonamit (theo Ví dụ 259, Bước A) theo quy trình tương tự với quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha, rửa giải bằng 60% đến 95% MeCN trong nước (0,1% TFA trong cả hai dung môi). Các phân đoạn có độ tinh khiết cao được kết hợp, được cất các chất bay hơi, và dung dịch thu được làm đông lạnh và sấy khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng đục.

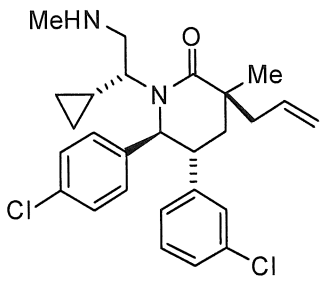
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm -0,98 - -0,71 (m, 1 H) -0,38 - -0,16 (m, 1 H) 0,12 - 0,29 (m, 1 H) 0,30 - 0,44 (m, 1 H) 1,31 - 1,39 (m, 6 H) 1,41 (s, 3 H) 1,52 - 1,64 (m, 1 H) 2,08 (dd, *J* = 13,69, 3,18 Hz, 1 H) 2,26 (br. s, 1 H) 2,40 (t, *J* = 13,69 Hz, 1 H) 2,70 (d, *J* = 13,45 Hz, 1 H) 3,00 (d, *J* = 13,20 Hz, 1 H) 3,09 (dd, *J* = 13,69, 3,42 Hz, 1 H) 3,25 (dt, *J* = 13,51, 6,82 Hz, 1 H) 3,33 - 3,34 (m, 1 H) 3,41 (ddd, *J* = 13,75, 10,82, 3,06 Hz, 1 H) 3,96 (br s, 1 H) 4,94 (d, *J* = 11,00 Hz, 1 H) 6,98 - 7,18 (m, 5 H) 7,27 (br s, 3 H). MS (ESI) m/z = 581 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 260

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((R)-1-xyclopropyl-2-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic.



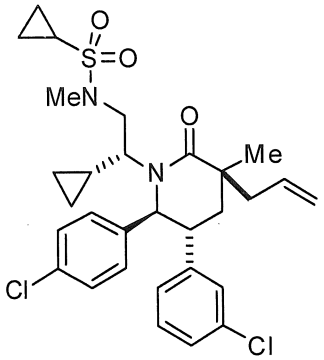
Bước A: (3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((R)-1-xyclopropyl-2-(metylamino)etyl)-3-metylpiperiđin-2-on



(S)-2-((3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-2-xyclopropylaxetalđehyt (theo Ví dụ 252, Bước B, 554mg, 1,21mmol) được đưa vào 10ml toluen khan và được cất đến khô trong chân không hai lần để thực hiện bước loại bỏ hơi ẩm vết theo cách đồng sôi. Sau khi loại bỏ các dung môi còn sót lại trong chân không cao, alđehyt được hòa tan trong điclоetan (12ml). Metylamin (2,0M trong THF, 6,1ml, 12,20mmol) và axit axetic (2ml, 35,0mmol) được bổ sung vào dung dịch mà được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian khoảng 30 phút. Natri triaxetoxybohyđrua (1,12g, 5,28mmol) được bổ sung vào ở dạng rắn một lần và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Phân tích sắc ký lỏng cao áp cho thấy rằng hiện tượng epime hóa đã xảy ra để tạo ra cả hai chất đồng phân không đối quang. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Các chất đồng phân không đối quang amin được chiết vào điclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, và làm khô trên natri sulfat. Sau khi cô cặn thu được tạo ra dung dịch hơi đục khi hòa tan lại trong etyl axetat, và được làm khô lại trên magie sulfat. Bước cô tạo ra hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang ở dạng bọt màu trắng ánh

vàng (577mg). Hai sản phẩm epime được tách theo phương pháp sắc ký SFC (cột 250 x 30mm Chiralpak® IC (do CHIRAL TECHNOLOGIES, INC., West Chester, PA, USA cung cấp) với IPA 42g/phút và [20mm NH_3] và CO_2 78g/phút. Khi cô, thu được epime 3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(metylamino)etyl)-3-metylpiperiđin-2-on rửa giải ra đầu tiên. Việc cô các phân đoạn chứa thành phần rửa giải ra thứ hai tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z = 471 $[M+H]^+$.

Bước B: N-((R)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-piperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)-N-metylxyclopropansulfonamit



(3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((R)-1-xyclopropyl-2-(metylamino)etyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 260, Bước A, 168mg, 0,356mmol) được chuyển ở dạng dung dịch trong 3ml toluen khan sang bình đáy tròn loại dung tích 10ml đã được sấy trong lò và dung dịch này được cất đến khô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Bước này được lặp lại hai lần để thực hiện bước loại bỏ hơi ẩm vết theo cách đồng sôi. Xyclopropansulfonyl clorua và pyriđin được bổ sung vào bình này. Phản ứng này được theo dõi về mức độ hoàn thành theo phương pháp LC-MS. Cuối cùng, 5x (0,15ml sulfonyl clorua và 0,15ml pyriđin) được bổ sung vào trong khoảng thời gian 4 ngày. Điclometan được bổ sung khi bắt đầu xuất hiện chất rắn. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và dung dịch axit xitric (10%). Pha nước được rửa hai lần bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa và làm khô trên natri sulfat. Sau khi cô trong chân không, dầu cặn màu vàng được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silic đioxit, rửa giải bằng gradien etyl axetat trong hexan. Các phân đoạn chứa hợp chất nêu ở đề mục này được kết hợp và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bọt màu trắng. MS (ESI) m/z = 575 $[M+H]^+$

Bước C. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((R)-1-xyclopropyl-2-(N-

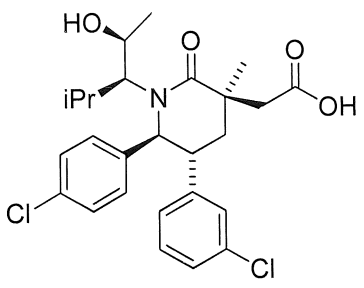
metylxyclopropansulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic.

Hợp chất nêu ở đề mục thu được từ N-((R)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)-N-metylxyclopropansulfonamit (theo Ví dụ 260, Bước B, 153mg, 0,265mmol) theo quy trình tương tự với quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F. Hợp chất này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo trên cột C18 Sunfire™ (do Waters, Milford, MA cung cấp), rửa giải bằng građien 50% đến 100% MeCN trong nước (0,1% TFA trong cả hai dung môi), sau đó được tinh chế tiếp theo phương pháp sắc ký SFC (cột 250 x 30mm Lux2® (do Phenomenex, Torrance, CA 90501, USA cung cấp) với 32g/phút metanol [20mm NH_3] + 48g/phút CO_2 trên Thar 80 SFC (do Thar Technologies, Pittsburg, PA cung cấp). Áp suất đầu ra = 100 bar; nhiệt độ = 23C; bước sóng = 220nm. Áp dụng tiêm 0,8ml chứa 95mg/15ml [6,3mg/ml mẫu dung dịch trong metanol, tức là 5,1mg/tiêm]. Thời gian thực hiện = 6 phút, Thời gian của chu trình = 3,5 phút). Các phân đoạn góp vốn được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

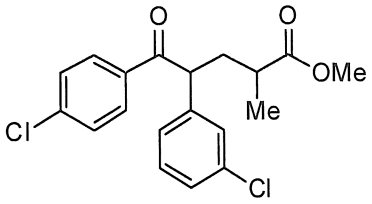
^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) δ 0,14 (d, *J* = 3,91 Hz, 2 H), 0,51 (t, *J* = 5,26 Hz, 2 H), 0,93 - 1,11 (m, 2 H), 1,14 - 1,23 (m, 1 H), 1,25-1,28 (m, 1 H), 1,46 (br s, 3 H), 1,52 - 1,76 (m, 2 H), 1,87 - 2,00 (m, 1 H), 2,20 - 2,39 (m, 2 H), 2,72 (d, *J* = 15,41 Hz, 4 H), 2,92 - 3,07 (m, 3 H), 3,13 (d, *J* = 15,41 Hz, 1 H), 3,98 (dd, *J* = 13,82, 11,13 Hz, 1 H), 4,93 (br s, 1 H), 6,90 (d, *J* = 5,87 Hz, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 7,05 - 7,26 (m, 6 H). MS (ESI) m/z = 593 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 261

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2S,3S)-2-hyđroxy-4-metylpentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic.



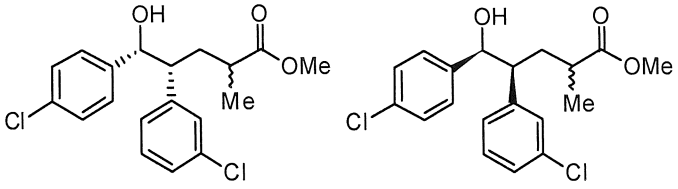
Bước A: Metyl 4-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-2-metyl-5-oxopentanoat



Metyl metacrylat (82ml, 773mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-(3-clophenyl)-1-(4-clophenyl)etanon (195,2g, 736mmol; Ví dụ 1, Bước A) trong THF khan (1,5l) trong khí quyển nitơ. Sau đó, huyền phù chứa kali t-butoxit (8,26g, 73,6mmol) trong THF khan (340ml) (được xử lý bằng siêu âm để phân hủy các chất rắn) được điều chế và được truyền bằng ống vào dung dịch chứa 2-(3-clophenyl)-1-(4-clophenyl)etanon. Dung dịch này được làm nguội đến ~16°C và dung dịch có màu cam được để khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 2,5 ngày. (Sau hai ngày, phân tích sắc ký lớp mỏng (TLC) cho thấy sự vắng mặt của nguyên liệu ban đầu). Hỗn hợp này được cô trong chân không. Dầu màu nâu đỏ còn sót lại được pha loãng bằng etyl axetat (900ml) và rửa bằng nước (4 x 190ml) và tiếp đó là dung dịch nước NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục hỗn hợp triệt quang gồm các chất đồng phân không đối quang.

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (m, 4H), 7,39 (m, 2H), 7,27-7,12 (một loạt m, 4H), 4,62 (dd, J = 9,0, 5,6 Hz, 0,5H), 4,59 (dd, J = 9,3, 5,4 Hz, 0,5H), 3,69 (s, 1,5H), 3,60 (s, 1,5 H), 2,46 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,08 (ddd, J = 13,9, 9,3, 5,4 Hz, 0,5 H), 1,97 (ddd, J = 13,7, 9,0, 4,4 Hz, 0,5H), 1,23 (d, J = 6,9 Hz, 1,5 H), 1,16 (d, J = 7,1 Hz, 1,5H) ppm.

Bước B: Hỗn hợp triệt quang gồm (4R,5R)-metyl 4-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-5-hyđroxy-2-metylpentanoat (4S,5S)-metyl 4-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-5-hyđroxy-2-metylpentanoat

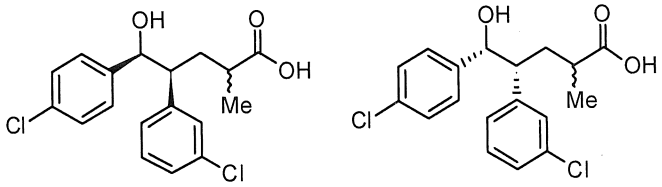


Metanol khan (600ml) được đưa vào bình đáy tròn loại ba cổ dung tích 3l có lắp thanh khuấy và đầu dò nhiệt độ trong khí quyển N_2 và làm lạnh đến -20°C. Natri bohyđrua

(26,2g, 693mmol) được bổ sung thành từng phần 5g. Dung dịch chứa metyl 4-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-2-metyl-5-oxopentanoat (253g, 693mmol; Ví dụ 261, Bước A) trong metanol (600ml) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng này qua phễu cấp liệu, duy trì nhiệt độ trong khoảng -27°C đến -30°C. Dung dịch màu đỏ được khuấy ở -30°C trong 30 phút và sau đó được để ấm lên đến -15°C. Phản ứng này được theo dõi về mức độ hoàn thành theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC). Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng cách bổ sung từ từ nước(68,6ml, 3,8mol) vào qua phễu cấp liệu. Hỗn hợp này được để ấm dần đến nhiệt độ môi trường. Các dung môi được loại bỏ trong chân không. Dầu màu vàng còn sót lại được pha loãng trong etyl axetat (1,2l) và rửa bằng nước (400ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa (2 x 300ml), tạo ra nhũ tương. Sau khi chờ hầu hết nhũ tương tách, lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat. Dung dịch này được lọc qua giấy lọc và cô trong chân không để tạo ra hỗn hợp triệt quang gồm các chất đồng phân không đối quang.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,33 (m, 2H), 7,27-7,17 (một loạt m, 5H), 7,04 (m, 1H), 5,43 (d, J = 4,4 Hz, 0,5H), 5,37 (d, J = 4,6 Hz, 0,5H), 4,77 (t, J = 5,4 Hz, 0,5H), 4,71 (dd, J = 6,6, 4,9 Hz, 0,5H), 5,33 (s, 1,5H), 3,46 (s, 1,5 H), 2,87 (dt, J = 10,2, 4,7 Hz, 0,5H), 2,75 (ddd, J = 11,2, 6,6, 4,9 Hz, 0,5H), 2,04 (m, 1,5 H), 1,71 (m, 1H), 1,46 (m, 0,5H), 0,97 (d, J = 6,6 Hz, 1,5H), 0,94 (d, J = 7,1 Hz, 1,5H) ppm. TLC (20% EtOAc / Hexan) R_f = 0,34.

Bước C. Axit (4R,5R)-4-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-5-hyđroxy-2-metylpentanoic và axit (4S,5S)-4-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-5-hyđroxy-2-metylpentanoic.



Dung dịch chứa hỗn hợp triệt quang gồm (4R,5R)-metyl 4-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-5-hyđroxy-2-metylpentanoat và (4S,5S)-metyl 4-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-5-hyđroxy-2-metylpentanoat (245,7g, 669mmol; Ví dụ 261, Bước B) trong THF (1,17l) được chuẩn bị bằng cách làm ấm đến 40°C. Bình này được làm nguội đến nhiệt độ bên trong ~14°C. Dung dịch chứa lithi hyđroxit hyđrat (42,1g, 1,0mol) trong nước (585ml) được bổ sung một cách cẩn thận vào dung dịch THF. Hỗn hợp này được để khuấy ở nhiệt độ môi trường và được theo dõi theo phương pháp LC/MS về sự

vắng mặt của nguyên liệu ban đầu (~2,5 giờ). Sau khi phản ứng hoàn thành, dung dịch lại được làm nguội đến nhiệt độ ~14°C. Dung dịch HCl 2N (526ml) được bổ sung từ từ vào. Các lớp được tách và lớp nước (độ pH ~2) được rửa bằng etyl axetat (1 x 500ml, tiếp đó là 1 x 250ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên magie sulfat và cô để tạo ra 264g hỗn hợp triệt quang gồm axit (4R,5R)-4-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-5-hyđroxy-2-metylpentanoic và axit (4S,5S)-4-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-5-hyđroxy-2-metylpentanoic thu được. Nguyên liệu thô này chứa một chút dung môi còn sót lại được sử dụng thẳng trong bước biến đổi tiếp theo. Sản phẩm (dự tính sau khi điều chỉnh dung môi 227g) hỗn hợp theo tỷ lệ gần đúng 1:1 gồm các chất đồng phân không đối quang ở vị trí 2.

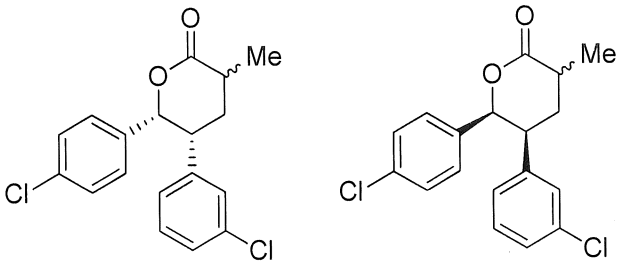
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,17 (m, 2H), 7,05 (m, 1H) 4,74 (m, 1H), 2,99 (ddd, J = 11,2, 1,7, 3,7 Hz, 0,5H), 2,90 (ddd, J = 11,5, 7,3, 4,6 Hz, 1H), 2,15 (m, 1,5 H), 1,85 (m, 0,5 H), 1,67 (ddd, J = 14,3, 11,5, 3,4 Hz, 0,5H), 1,52 (m, 0,5 H), 1,08 (d, J = 7,1 Hz, 1,5 H), 1,05 (d, J = 6,9 Hz, 1,5H) ppm.

Theo cách khác, axit (4R,5R)-4-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-5-hyđroxy-2-metylpentanoic, ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang metyl, có thể được điều chế từ metyl 4-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-2-metyl-5-oxopentanoat triệt quang.

Trong bình ba cổ, dung dịch chứa metyl 4-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-2-metyl-5-oxopentanoat triệt quang (500g, 1,37mol, 1 đương lượng) trong 2-propanol khan (2,5l) được nạp KO^{t}Bu (46,1g, 0,41mol, 0,3 đương lượng) và khuấy trong 30 phút cho đến khi tạo thành dung dịch trong màu vàng. Sau đó, dung dịch này được xử lý bằng dung dịch chứa điclo{(S)-(-)-2,2'-bis[di(3,5-xylyl)phosphino]-1,1'-binaphtyl}[(2S)-(+)-1,1-bis(4-metoxyphenyl)-3-metyl-1,2-butanđiamin]ruteni(II) (5g, 4,1mmol, 0,003 đương lượng, do Strem Chemicals inc., Newburyport, MA cung cấp) trong toluen khan (250ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ (Lưu ý: Hầu hết metyl este được chuyển hóa thành isopropyl). Dung dịch này được chuyển sang hai bình lắc Parr, được bịt kín và được sục hyđro 3 lần. Hỗn hợp phản ứng này được lắc ở nhiệt độ trong phòng trong điều kiện áp suất 414kPa hyđro. Sau 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, cô và chiết bằng EtOAc (2l X 2). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và cô ở dạng dầu màu nâu và sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Chất trung gian thô (542g, 1,37mol) được hòa tan trong THF (3l) và MeOH (1l) và được nạp dung dịch LiOH 2M (1l). Dung dịch này được quay ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, cô để loại bỏ hầu hết THF và MeOH, và được tôi bằng 1l dung dịch HCl 2M. Sau khi tách pha, lớp nước được chiết bằng EtOAc (1l X 2). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không. Sản phẩm này, axit (4R,5R)-4-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-5-hyđroxy-2-metylpentanoic, ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang metyl, được đưa ở dạng thô sang bước tiếp theo.

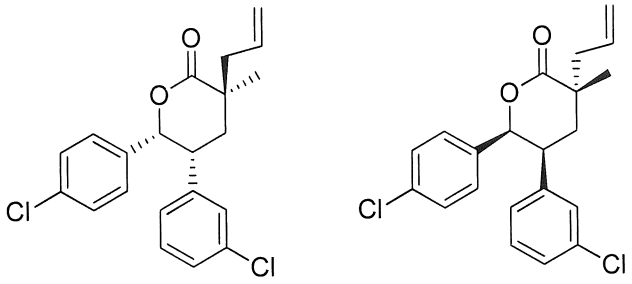
Bước D. (5R,6R)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyltetrahyđro-2H-pyran-2-on và (5S,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyltetrahyđro-2H-pyran-2-on



Hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang axit hyđroxy (227g, 643mmol; Ví dụ 261, Bước C) được lacton hóa trong các điều kiện Dean-Stark trong toluen (1,07l) bằng pyriđin 4-metylbenzensulfonat (PPTS, 4,84g, 19,28mmol) trong khí quyển nitơ. Sau 2 giờ hồi lưu mạnh, dung dịch này được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và chuyển sang phễu chiết. Cặn còn sót lại trong bình này được rửa bằng etyl axetat. Pha hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt bằng nước (1x250ml), dung dịch natri bicacbonat bão hòa (1 x 250ml), và dung dịch nước NaCl bão hòa (1 x 250ml). Sau khi làm khô bằng magie sulfat, việc cô dưới áp suất giảm tạo ra hỗn hợp gồm các lacton đồng phân không đối quang ở dạng rắn màu nâu nhạt.

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,24-6,95 (một loạt m, 6H), 6,91 (d, J = 7,6 Hz, 0,5H), 6,82 (m, 1,5H), 6,73 (d, J = 7,6 Hz, 0,5H), 5,77 (d, J = 3,9 Hz, 0,5H), 5,69 (d, J = 4,6 Hz, 0,5H), 3,67 (dt, J = 7,6, 4,2 Hz, 0,5H), 3,55 (td, J = 7,8, 4,6 Hz, 0,5H), 2,97 (m, 0,5 H), 2,81 (bộ đôi vạch năm, J =14,4, 7,1 Hz, 0,5 H), 2,56 (dt, 16,1, 8,0 Hz, 0,5H), 2,32 (dt, J = 13,7, 6,9 Hz, 0,5H), 2,07 (ddd, J = 13,2, 8,6, 4,4 Hz, 0,5H), 1,85 (ddd, J = 14,2, 12,7, 7,6 hz, 0,5H), 1,41 (d, J = 7,1 Hz, 1,5H), 1,39 (d, J = 6,9 Hz, 1,5H) ppm.

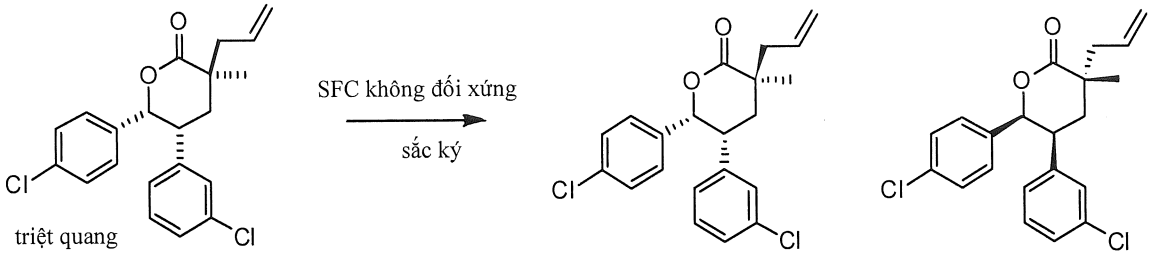
Bước E: (3S,5R,6R)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyltetrahyđro-2H-pyran-2-on và (3R,5S,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyltetrahyđro-2H-pyran-2-on



Dung dịch chứa lacton triệt quang thu được ở bước trước (theo Ví dụ 261, Bước D, 190,28g, 568mmol) trong THF (946ml) được điều chế trong bình đáy tròn một cổ có lắp bộ chuyển đổi Claisen, phễu nhỏ giọt 500ml, và đầu dò nhiệt độ bên trong trong khí quyển nitơ. Dung dịch này được làm nguội đến nhiệt độ -35°C. Alyl bromua (120ml, 1,42mol) được bổ sung qua phễu cấp liệu, duy trì nhiệt độ thấp hơn -30°C trong khi bổ sung vào. Dung dịch chứa LHMDS (1M trong THF, 738ml, 738mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng, duy trì nhiệt độ thấp hơn -30°C. Hỗn hợp phản ứng được để ấm dần lên từ từ đến -5°C trong khoảng thời gian 1 giờ. Dung dịch này được làm lạnh lại đến -20°C và được bổ sung qua ống thông vào dung dịch chứa amoni clorua trong nước khoảng 5C. Sau khi tách các lớp, các lớp nước được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa và làm khô trên natri sulfat. Bước cô trong chân không tạo ra 219g chất rắn màu vàng nhạt. Các chất rắn này được tạo huyền phù ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 2 giờ bằng hexan (2l). Sau đó, các chất rắn này được gom bằng cách lọc, rửa bằng hexan (2 X 100ml) và làm khô để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này hỗn hợp triệt quang.

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,24 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 3H), 6,91 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,59 (m, 2H), 5,84 (ddt, J = 17,6, 10,3, 7,6 Hz, 1H), 5,71 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,21-5,13 (m, 2H), 3,81 (dt, J = 12,0, 4,2 Hz, 1H), 2,62 (ABX J_{AB} = 14,0, J_{AX} = 7,8 Hz, 1H), 2,52 (ABX, J_{AB} = 13,9, J_{AX} = 7,3 Hz, 1H), 1,98 (dd, J = 14,0, 12,0 Hz, 1H), 1,91 (ddd, J = 14,0, 3,7, 1,2 Hz, 1H), 1,42 (s, 3H) ppm.

Bước F: Tách (3S,5R,6R)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyltetrahyđro-2H-pyran-2-on và (3R,5S,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyltetrahyđro-2H-pyran-2-on



Hỗn hợp triệt quang gồm (3S,5R,6R)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyltetrahyđro-2H-pyran-2-on và (3R,5S,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-

metyltetrahyđro-2H-pyran-2-on có thể được tách bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (Supercritical Fluid Chromatography - SFC) không đối xứng như sau: Bằng cách sử dụng cột 250 x 30mm Lux2® (do Phenomenex, Torrance, CA 90501, USA cung cấp) với 20g/phút metanol (20mm NH3) + 60g/phút CO_2 trên Thar 80 SFC. Áp suất đầu ra = 100 bar; nhiệt độ = 23C; bước sóng = 220 nm. Áp dụng tiêm 0,3ml 5,0g/80ml (62,5mg/ml mẫu dung dịch trong metanol/điclometan (75:5), tức là 18,75mg/tiêm. Thời gian thực hiện = 8 phút, Thời gian của chu trình = 3 phút.

Pic thứ nhất gom được được gọi là (3R,5S,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyltetrahyđro-2H-pyran-2-on. Pic thứ hai gom được được xác định là (3S,5R,6R)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyltetrahyđro-2H-pyran-2-on bằng cách tạo chất dẫn xuất hóa học tiếp bằng (S)-2-amino-1-butanol và chuyển hóa thành cùng hợp chất như điều chế được trong Ví dụ 91, Bước B, theo các quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 261, Các bước G và H. Dữ liệu NMR của các chất đồng phân đối ảnh tách được là phù hợp với phổ của chất triệt quang nêu trên.

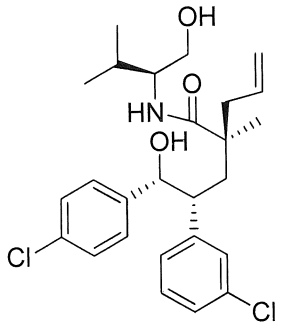
Theo cách khác, (3S,5R,6R)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyltetrahyđro-2H-pyran-2-on có thể được điều chế từ triệt quang metyl 4-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-2-metyl-5-oxopentanoat.

Trong bình ba cổ, dung dịch chứa triệt quang metyl 4-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-2-metyl-5-oxopentanoat (500g, 1,37mol, 1 đương lượng) trong 2-propanol khan (2,5l) được nạp KO^tBu (46,1g, 0,41mol, 0,3 đương lượng) và khuấy trong 30

phút cho đến khi tạo thành dung dịch trong màu vàng. Sau đó, dung dịch này được xử lý bằng dung dịch chứa điclo{(S)-(-)-2,2'-bis[di(3,5-xylyl)phosphino]-1,1'-binaphtyl}[(2S)-(+)-1,1-bis(4-metoxyphenyl)-3-metyl-1,2-butanđiamin]ruteni(II) (5g, 4,1mmol, 0,003 đương lượng, /do Strem Chemicals Inc., Newburyport, MA cung cấp) trong toluen khan (250ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ (Lưu ý: Hầu hết metyl este được chuyển hóa thành isopropyl). Dung dịch này được chuyển sang hai bình lắc Parr, được bịt kín và được sục hyđro 3 lần. Hỗn hợp phản ứng này được lắc ở nhiệt độ trong phòng trong điều kiện áp suất 414kPa hyđro. Sau 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, cô và chiết bằng EtOAc (2l x 2). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và cô ở dạng dầu màu nâu và sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Chất trung gian thô (542g, 1,37mol) được hòa tan trong THF (3l) và MeOH (1l) và được nạp dung dịch LiOH 2M (1l). Dung dịch được quay ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, cô để loại bỏ hầu hết THF và MeOH, và được tôi bằng 1l dung dịch HCl 2M. Sau khi hiện tượng tách pha, lớp nước được chiết bằng EtOAc (1l x 2). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không.

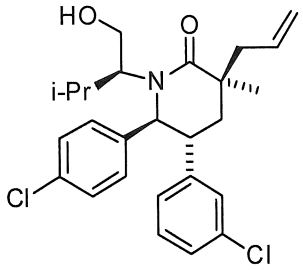
Bước G: (S)-2-((2R,3R)-2-(3-clophenyl)-3-(4-clophenyl)-3-hyđroxypropyl)-N-((S)-1-hyđroxy-3-metylbutan-2-yl)-2-metylpent-4-enamit



Hỗn hợp gồm (S)-2-amino-3-metylbutan-1-ol (550mg, 5,33mmol) và (3S,5R,6R)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyltetrahyđro-2H-pyran-2-on (theo Ví dụ 261, Bước H, hợp chất thứ hai, 500mg, 1,332mmol) được làm tăng nhiệt độ đến 100°C trong thời gian 24 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cặn được hòa tan trong etyl axetat và rửa ba lần bằng dung dịch HCl 1N (5ml) tiếp theo là dung dịch nước NaCl bão hòa (5ml). Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và dịch lọc được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,21 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,06 (br s, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,86 (br d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,84 (br d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,53 (dddd, J = 16,9, 10,3, 8,1, 6,6 Hz, 1H), 5,46 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,90 (m, 2H), 4,78 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 4,56 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 2,87 (dt, J = 7,8, 4,2 Hz, 1H), 2,29 (dd, J = 13,7, 6,4 Hz, 1H), 2,14 (dd, J = 14,4, 7,8 Hz, 1H), 1,97 (dd, J = 14,4, 3,9 Hz, 1H), 1,88 (dd, J = 13,9, 8,1 Hz, 1H), 1,76 (vạch tám, J = 6,4 Hz, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,81 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,75 (d, J = 6,6 Hz, 3H) ppm.

Bước H. (3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxy-3-metylbutan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on

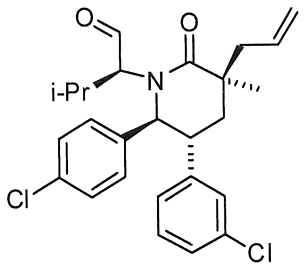


(S)-2-((2R,3R)-2-(3-clophenyl)-3-(4-clophenyl)-3-hyđroxypropyl)-N-((S)-1-hyđroxy-3-metylbutan-2-yl)-2-metylpent-4-enamit (theo Ví dụ 261, bước G) được chuyển ở dạng dung dịch trong benzen khan sang bình đáy tròn loại dung tích 50ml đã được sấy trong lò và đã được cân trước và được cất đến khô. Bước chưng cất đồng sôi benzen/nước được thực hiện thêm hai lần nữa, và cặn được làm khô trong chân không cao trong 2 giờ, sau đó cặn này cân được 550mg. Thanh khuấy đã được sấy khô trong lò được bổ sung vào bình này. Bình này được bịt kín và được sục nitơ và sau đó điclometan khan (23ml) được bổ sung vào, tiếp theo là trietylamin (1,3ml, 9,33mmol). Dung dịch đã khuấy thu được được làm lạnh đến 0°C. Metansulfonyl clorua (0,270ml, 3,49mmol) được bổ sung nhỏ giọt bằng xiranh cỡ micro. Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách bổ sung HCl (1,2M, 12ml) và được pha loãng trong etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1,2M (30ml), dung dịch natri bicacbonat bão hòa (2 X 25ml), và dung dịch nước NaCl bão hòa. Sau khi làm khô trên magie sulfat và cô trong chân không thu được chất trung gian ở dạng bọt trắng đục (0,64g,). 1,8-Bis(đimetylamino)naphtalen, 314mg, 1,465mmol) và nước (0,104ml, 5,75mmol) được bổ sung vào chất trung gian, tiếp theo đioxan (23ml). Hỗn hợp này được làm

tăng nhiệt độ trong khí quyển nitơ ở 110°C qua đêm. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được hòa tan trong etyl axetat và rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa dung dịch. Pha nước được chiết ngược bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô trong chân không. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silic đioxit, rửa giải bằng etyl axetat trong hexan. sắc ký các phân đoạn chủ yếu chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp. Sản phẩm được tinh chế sơ bộ theo phương pháp sắc ký trên cột chứa 40g silic đioxit, rửa giải bằng građien 0% đến 50% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 0,73 (d, *J* = 6,46 Hz, 3 H), 0,83 (d, *J* = 6,65 Hz, 3 H), 1,28 (s, 3 H), 1,91 - 2,00 (m, 1 H), 2,00 - 2,10 (m, 1 H), 2,26 - 2,45 (m, 1 H), 2,56 - 2,74 (m, 2 H), 3,16 (br. s., 1 H), 3,26 (ddd, *J* = 13,50, 10,47, 3,42 Hz, 1 H), 3,43 (br. s., 1 H), 3,76 (dd, *J* = 11,25, 3,42 Hz, 1 H), 4,49 (d, *J* = 10,56 Hz, 1 H), 5,18 (s, 1 H), 5,21 (d, *J* = 6,46 Hz, 1 H), 5,87 (ddt, *J* = 16,95, 9,85, 7,53 Hz, 1 H), 6,72 (dường như là d, *J* = 7,63 Hz, 1 H), 6,95 (t, *J* = 1,66 Hz, 1 H), 6,97 - 7,17 (m, 4 H), 7,23 (d, *J* = 8,41 Hz, 2 H). MS (ESI) m/z = 460 $[M+H]^+$.

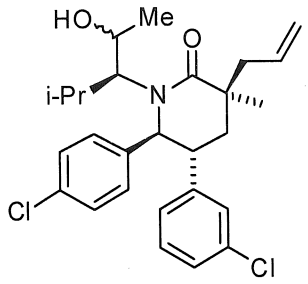
Bước I. (S)-2-((3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-3-metylbutanal



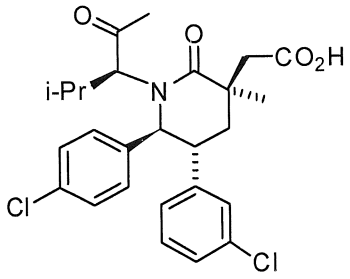
Dess-Martin periođinan (938mg, 2,212mmol) được bổ sung ở dạng rắn vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxy-3-metylbutan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 261, Bước H, 365,4mg, 0,794mmol) trong điclometan (8ml) và nước (0,04ml, 2,220mmol). Huyền phù thu được khuấy mạnh ở nhiệt độ môi trường trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch natri thiosulfat (dung dịch nước 1M, 6ml). Thêm dung dịch natri thiosulfat (dung dịch nước 1M, 6ml) được bổ sung vào và khuấy cho đến khi huyền phù màu đá phấn trở thành hỗn hợp hai pha hơi đục. Pha nước được tách và được chiết

ngược bằng điclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri thiosulfat, dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và dung dịch nước NaCl bão hòa. Sau khi làm khô trên natri sulfat và cô, cặn được tinh chế trên silicagel, rửa giải bằng građien 0% đến 30% etyl axetat trong hexan. Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được gom để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bọt màu trắng. MS (ESI) m/z = 458 $[M+H]^+$.

Bước J. (3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-hyđroxy-4-metylpentan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on.

Metylmagie bromua  (1,4ml, 1,960mmol, 1,4M trong THF:toluen theo tỷ lệ 1:3) được bổ sung bằng xiranh vào dung dịch trong khí quyển nitơ chứa (S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-3-metylbutanal (theo Ví dụ 261, Bước I, 286mg, 0,624mmol) trong THF (6,5ml) ở 0°C đã được sấy trước. Bể nước đá được loại bỏ. Sau 2 giờ, dung dịch được làm lạnh lại đến 0°C và được tôi bằng cách bổ sung cẩn thận dung dịch amoni clorua bão hòa vào. Hỗn hợp thu được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silic đioxit, rửa giải bằng građien 0% đến 40% etyl axetat trong hexan. Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp và được kết tinh lại để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các rượu đồng phân không đối quang) ở dạng bọt màu trắng. MS (ESI) m/z = 474 $[M+H]^+$.

Bước K. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-2-metyl-4-oxopentan-3-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic.



(3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-hyđroxy-4-metylpentan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 261, Bước J, 244mg, 0,51mmol) được chuyển hóa theo quy trình tương tự với quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 257, Bước E thành hợp chất nêu ở đề mục này thu được sau khi sắc ký trên silicagel rửa giải bằng etyl axetat trong hexan ở dạng rắn màu trắng. MS (ESI) 490 $[M+H]^+$.

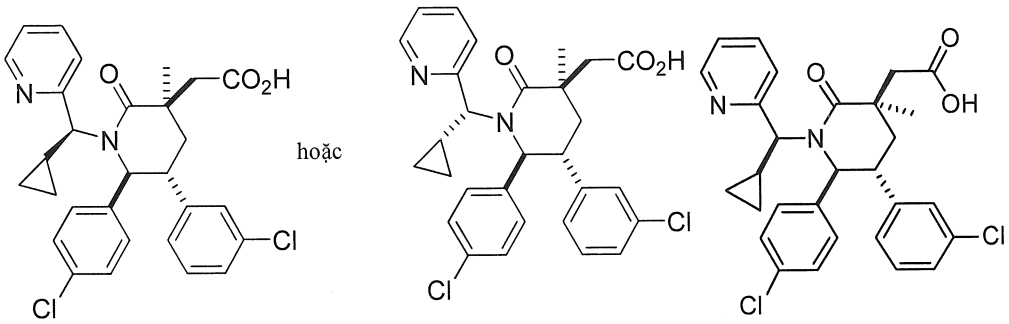
Bước L. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2S,3S)-2-hyđroxy-4-metylpentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục thu được từ axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-2-metyl-4-oxopentan-3-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (theo Ví dụ 261, Bước K, 79,9mg, 0,16mmol) theo quy trình tương tự với quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 258. Sau khi xử lý, nguyên liệu được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên cột 24g Silic đioxit, rửa giải bằng građien 10% đến 20% isopropanol trong hexan. Các phân đoạn tinh khiết nhất được kết hợp, cô, hòa tan lại trong 1:1 MeCN/nước, được cho qua bộ vi lọc pall, làm đông lạnh, và sấy khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng. Hóa học lập thể chỉ định theo cách tương tự Ví dụ 152.

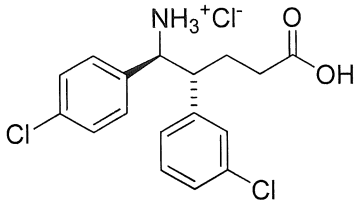
^{1}H NMR (400 MHz, *Metanol-d4*) δ 0,62 (d, J = 7,04 Hz, 3 H), 0,67 (d, J = 6,65 Hz, 3 H), 1,26 (d, J = 6,46 Hz, 3 H), 1,42 (s, 3 H), 2,13 - 2,29 (m, 3 H), 2,49 (t, J = 7,14 Hz, 1 H), 2,62 (d, J = 13,69 Hz, 1 H), 3,01 (d, J = 13,69 Hz, 1 H), 3,57 (td, J = 10,81, 6,16 Hz, 1 H), 4,23 (t, J = 6,65 Hz, 1 H), 4,70 (d, J = 10,95 Hz, 1 H), 6,65 - 7,51 (m, 8 H). MS (ESI) m/z = 492 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 262

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-xyclopropyl(pyriđin-2-yl)metyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((R)-xyclopropyl(pyriđin-2-yl)metyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



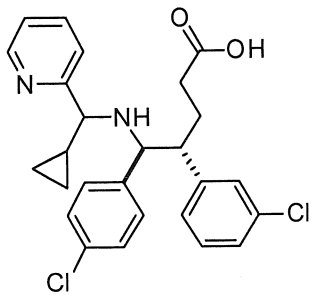
Bước A. (1S,2R)-4-Carboxy-2-(3-clophenyl)-1-(4-clophenyl)butan-1-aminium clorua



Huyền phù chứa (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 1, Bước E, 29g, 91mmol) trong dung dịch axit clohyđric 5M (91ml, 453mmol) được đưa đến bước hồi lưu. Sau 2 giờ, phân tích TLC cho thấy đã tiêu thụ hết nguyên liệu ban đầu cho sản phẩm nhân mở (rửa giải bằng 75% etyl axetat trong hexan; R_f nguyên liệu ban đầu = 0,5, R_f sản phẩm = 0,0). Hỗn hợp phản ứng được chưng cất đồng thời cùng với toluen (4 x 100ml), sau đó được làm khô. Các chất rắn được tạo huyền phù trong đietyl ete (100ml), lọc, và rửa bằng ete (100ml). Chất rắn tinh thể màu trắng được làm khô trong chân không cao để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d_6*) δ 7,31 - 7,39 (m, 2H), 7,24 - 7,30 (m, 2H), 7,10 - 7,23 (m, 3H), 6,90 - 7,01 (m, 1H), 4,65 (d, *J* = 10,03 Hz, 1H), 3,27 (dt, *J* = 3,67, 10,51 Hz, 1H), 2,25 - 2,36 (m, 1H), 1,95 - 2,10 (m, 1H), 1,77 - 1,94 (m, 2H).

Bước B. Axit (4R,5S)-4-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-5-(xyclopropyl(pyriđin-2-yl)-metylamino)pentanoic

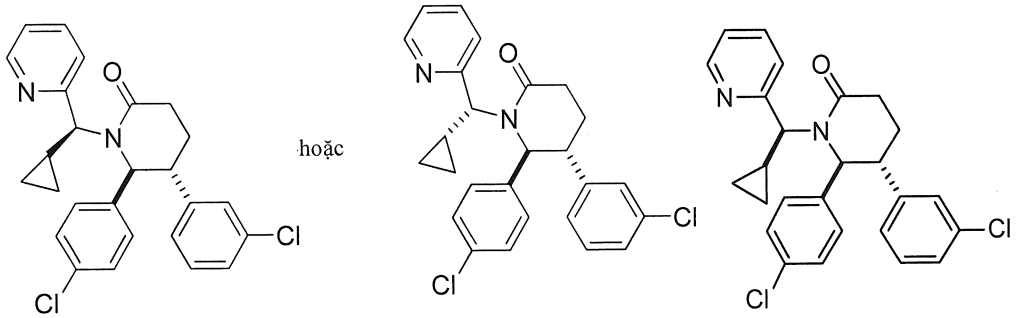


Xyclopropyl(pyriđin-2-yl)metanon (0,393g, 2,67mmol) [Meijer, Louis H. P. et al., *Tetrahedron*, 40, 5185 (1984)] được trộn với tetra-isopropoxy-titan (0,782ml, 2,67mmol) nguyên chất và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. (1S,2R)-4-carboxy-2-(3-clophenyl)-1-(4-clophenyl)butan-1-aminium clorua (0,500g, 1,334mmol; Ví dụ 262, Bước A) được bổ sung ở dạng rắn và khuấy qua đêm. Metanol (13ml) được bổ sung tiếp theo là bổ sung một cách cẩn thận natri bohyđrua (0,151g, 4,00mmol). Dung dịch thu được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng HCl (dung dịch nước 1N), chiết bằng điclometan và rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat và cô để tạo ra sản phẩm thô mà được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Bước C. (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-xyclopropyl(pyriđin-2-yl)metyl)

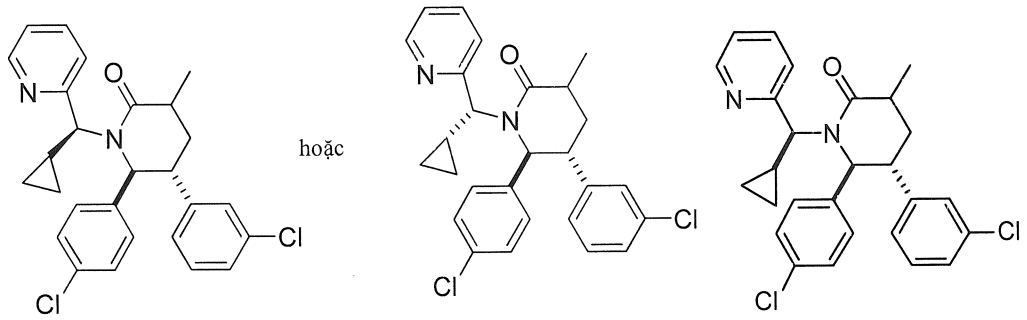
piperiđin-2-on hoặc (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((R)-xyclopropyl(pyriđin-2-

yl)metyl)piperiđin-2-on



Sản phẩm thô điều chế được theo Ví dụ 162, Bước B được hòa tan trong đicloetan (13ml) với sự có mặt của rây phân tử cỡ 4Å (15 cái) và làm tăng nhiệt độ khi hồi lưu qua đêm. phản ứng được lọc qua Celite® (do J.T. Baker, Phillipsberg, NJ cung cấp, điatomit), rửa bằng điclometan và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo (rửa giải: 10% đến 90% axetonitril, nước, 0,1% TFA, građien rửa giải) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất đồng phân không đối quang rửa giải ra đầu tiên.

Bước D. (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-xyclopropyl(pyriđin-2-yl)metyl)-3-metylpiperiđin-2-on hoặc (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((R)-xyclopropyl(pyriđin-2-yl)metyl)-3-metylpiperiđin-2-on

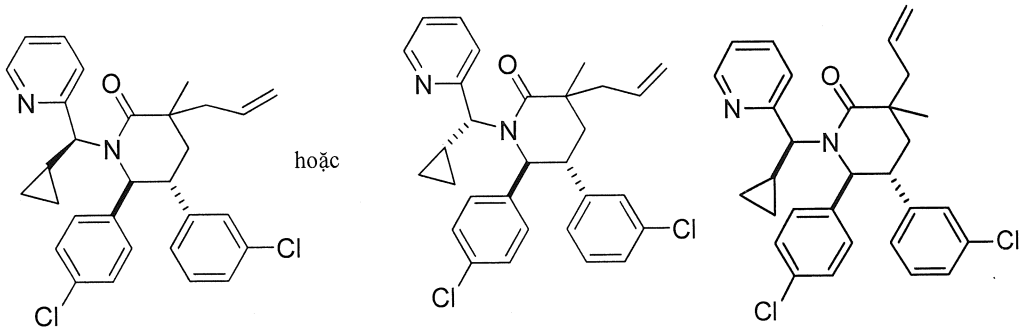


Dung dịch chứa LHMDS (1M trong THF, 0,585ml, 0,585mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất này từ Ví dụ 262, Bước C (0,220g, 0,487mmol) và iođometan (0,040ml, 0,634mmol) trong THF (5,0ml) ở -78 °C. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ môi trường, sau đó được tôi (dung dịch nước NH_4Cl bão hòa), chiết (2 × EtOAc), và rửa (dung dịch nước NaCl bão hòa). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô này được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký (SiO_2, 40g, rửa giải bằng 20% đến 60% etyl axetat trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang.

Bước E. (5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-xyclopropyl(pyriđin-2-yl)

metyl)-3-metylpiperiđin-2-on hoặc (5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((R)-

xyclopropyl(pyriđin-2-yl)metyl)-3-metylpiperiđin-2-on



Dung dịch chứa LHMDS (1,0M trong THF, 0,838ml, 0,838mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hỗn hợp đồng phân không đối quang điều chế được theo Ví dụ 262, Bước D (0,130g, 0,279mmol) và alyl bromua (0,095ml, 1,117mmol) trong THF (2,80ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 phút, sau đó được làm nóng đến 50°C trong 3 giờ. Dung dịch này được pha

loãng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, được chiết (2 × etyl axetat), và rửa (dung dịch nước NaCl bão hòa). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô này được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký (SiO_2, 40g, rửa giải bằng građien 0% đến 35% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang ở dạng bọt màu trắng.

Bước F. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-xyclopropyl(pyriđin-2-yl)metyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-

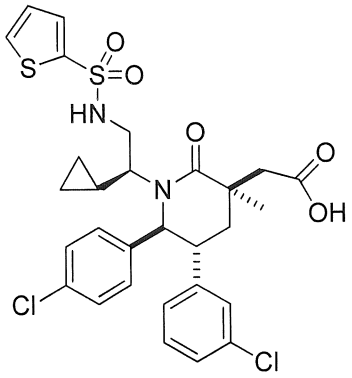
clophenyl)-1-((R)-xyclopropyl(pyriđin-2-yl)metyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất theo Ví dụ 262, Bước E (90mg, 0,178mmol) được xử lý theo quy trình tương tự với quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F. Bước tách các chất đồng phân không đối quang theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (rửa giải: 10% đến 90% axetonitril, nước, 0,1%TFA, građien rửa giải) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất đồng phân không đối quang rửa giải ra đầu tiên.

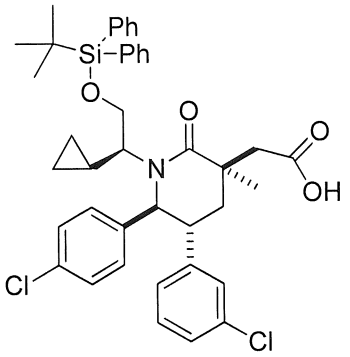
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,09 (br s, 1 H) 0,28 - 0,34 (m, 1 H) 0,77 - 0,95 (m, 2 H) 1,37 (s, 3 H) 1,51 - 1,66 (m, 1 H) 2,13 (dd, *J*=14,09, 3,13 Hz, 1 H) 2,28 (t, *J*=13,69 Hz, 1 H) 2,79 (d, *J*=15,06 Hz, 1 H) 2,98 (d, *J*=15,06 Hz, 1 H) 3,29 - 3,41 (m, 1 H) 4,83 (d, *J*=9,98 Hz, 1 H) 5,08 (d, *J*=10,37 Hz, 1 H) 6,80 (d, *J*=7,63 Hz, 1 H) 6,96 (m, 5 H) 7,04 - 7,17 (m, 2 H) 7,63 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,72 (t, *J*=6,65 Hz, 1 H) 8,07 (t, *J*=7,24 Hz, 1 H) 9,06 (d, *J*=4,89 Hz, 1 H). MS (ESI) m/z = 523,2 (M+1).

VÍ DỤ 263

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(thiophen-2-sulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

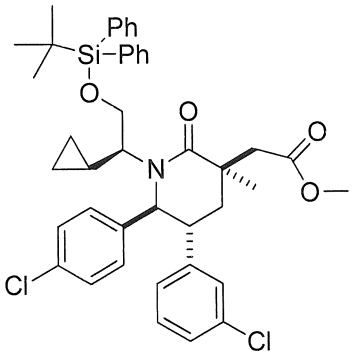


Bước A. Axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-((*tert*-butylđiphenylsilyl)oxy)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



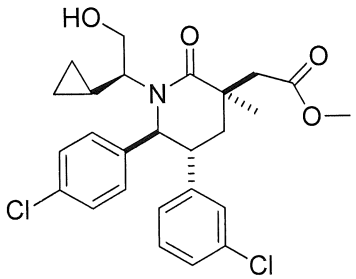
Natri periođat (1780mg, 8,32mmol), tiếp theo ruteni (III) clorua hyđrat (47mg, 0,21mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy nhanh chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-1-((S)-2-(tert-butylđiphenylsilyloxy)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on (1450mg, 2,08mmol; Ví dụ 251, Bước D) trong hỗn hợp gồm nước (11ml), axetonitril (7,2ml), và CCl_4 (7,2ml). Sau khi được khuấy kỹ trong 16 giờ, nước bổ sung (5,4ml), axetonitril (3,6ml), và CCl_4 (3,6ml) được bổ sung vào và thêm natri periođat (890mg, 4,16mmol) được bổ sung vào dung dịch trong màu sẫm thu được và ruteni (III) clorua hyđrat (24mg, 0,10mmol). Sau khi được khuấy kỹ trong thời gian 4 giờ nữa, hỗn hợp phản ứng này được axit hóa (dung dịch axit xitric 10%) và pha loãng (EtOAc). Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua đệm Celite® (do J.T. Baker, Phillipsberg, NJ cung cấp, điatomit) và dịch lọc được chiết (2×EtOAc). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa (nước muối), làm khô (Na_2SO_4), và cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký trên silicagel (80g SiO_2, 30%, 40%, và 50% EtOAc/Hex) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng bọt màu vàng nhạt.

Bước B. Metyl 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat



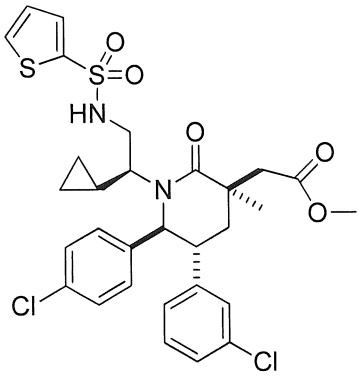
Dung dịch (trimetylsilyl)điazometan 2,0M trong hexan (1,96ml, 3,92mmol) ở 0°C được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(tert-butyl-điphenylsilyloxy)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (1400mg, 1,96mmol; Ví dụ 263, Bước A) trong hỗn hợp gồm MeOH (3,1ml) và benzen (12,5ml). Sau khi được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký trên silicagel (40g SiO_2, 10%, và 20% EtOAc/Hex) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng bọt màu vàng nhạt.

Bước C. Metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-hyđroxyetyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat



Dung dịch TBAF 1M trong THF (2,38ml, 2,38mmol) ở 0°C được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(tert-butylđiphenylsilyloxy)-1-xyclopro-pyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat (578mg, 0,793mmol; Ví dụ 263, Bước B) trong THF (3,2ml) và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi (dung dịch NH_4Cl bão hòa), chiết (2×EtOAc) và rửa (nước muối). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký trên silicagel (40g SiO_2, 10% và 50% EtOAc/Hex) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bọt không màu.

Bước D. Metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(thiophen-2-sulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat



Thiophen-2-sulfonamit (90mg, 0,55mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-hyđroxyetyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat (100mg, 0,184mmol; Ví dụ 263, Bước C) và xyanometylentributylphosphoran (177µl, 0,734mmol) trong toluen (0,92ml) và dung dịch thu được được khuấy ở 35°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tôi (dung dịch NH_4Cl bão hòa), chiết (2×EtOAc), và rửa (nước muối). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký trên silicagel (24g SiO_2, 35% EtOAc/Hex) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng bọt màu vàng nhạt.

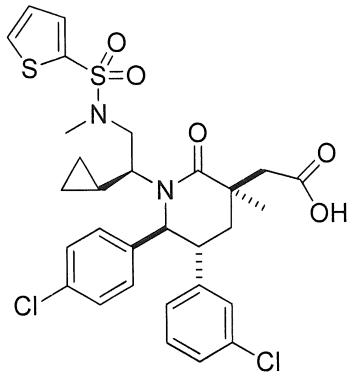
Bước E. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(thiophen-2-sulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Dung dịch nước LiOH 2M (48µl, 0,095mmol) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(thiophen-2-sulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat (30mg, 0,048mmol; Ví dụ 263, Bước D) trong hỗn hợp gồm nước (0,16ml), MeOH (0,16ml), và THF (0,16ml) và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi (dung dịch NH_4Cl bão hòa), chiết (2×EtOAc), và rửa (nước muối). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký trên silicagel (12g SiO_2, građien rửa giải 50% đến 100% EtOAc trong Hex và 30% iPrOH/DCM) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 7,50 - 7,66 (2 H, m), 6,95 - 7,25 (8 H, m), 6,81 (1 H, d, *J*=7,4 Hz), 5,66 (1 H, br, s), 4,87 (1 H, d, *J*=10,0 Hz), 3,05 - 3,26 (3 H, m), 2,87 - 3,02 (2 H, m), 2,78 - 2,84 (1 H, m), 2,18 - 2,32 (1 H, m), 2,04 - 2,15 (1 H, m), 1,47 (3 H, s), 1,06 - 1,18 (1 H, m), 0,41 - 0,57 (2 H, m), -0,02 - 0,10 (1 H, m), -0,35 - -0,20 (1 H, m); MS (ESI) 621,0 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 264

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-metyl-thiophen-2-sulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



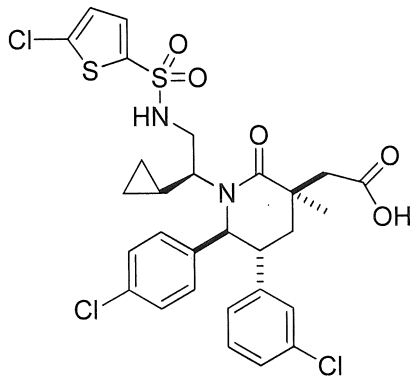
Natri hyđrua (dịch phân tán 60% trong dầu khoáng; 6mg, 0,15mmol) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(thiophen-2-sulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat (31mg, 0,049mmol; Ví dụ 263) trong DMF (0,25ml), và dung dịch được khuấy trong 10 phút. Sau đó, iođometan (28mg, 0,20mmol) được bổ sung vào và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi (dung dịch NH_4Cl bão hòa), chiết (2×EtOAc), và rửa (nước muối). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm tạo ra hỗn hợp gồm hợp chất nêu ở đề mục và metyl este.

Lithi hyđroxit (2,4mg, 0,098mmol) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào dung dịch chứa hỗn hợp thô nêu trên trong nước (0,16ml), MeOH (0,16ml), và THF (0,16ml) và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tôi (dung dịch NH_4Cl bão hòa), chiết (2×EtOAc) và rửa (nước muối). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký trên silicagel (4g SiO_2, 50% và 90% EtOAc/Hex) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □ ppm 7,50 - 7,68 (2 H, m), 7,23 - 7,27 (2 H, m), 7,12 - 7,22 (4 H, m), 6,88 - 7,02 (3 H, m), 4,86 (1 H, d, *J*=10,0 Hz), 2,98 - 3,24 (2 H, m), 2,70 - 2,96 (3 H, m), 2,80 (3 H, s), 2,35 - 2,50 (2 H, m), 1,96 - 2,04 (1 H, m), 1,54 (3 H, br, s), 1,29 - 1,39 (1 H, m), 0,15 - 0,50 (2 H, m), -0,41 - -0,15 (1 H, m), -0,95 - -0,65 (1 H, m); MS (ESI) 635,0 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 265

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-(5-clothiophen-2-sulfonamiđo)-1-xyclopropyletyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

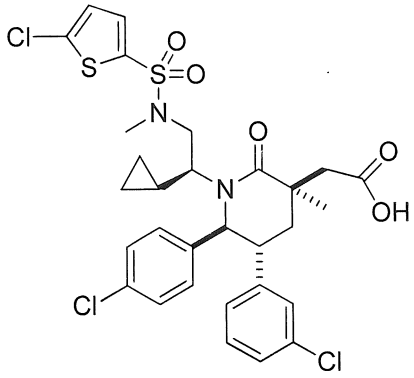


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-hyđroxyetyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat (theo Ví dụ 263, Bước C) theo các quy trình tương tự quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 263, Bước D và E, thay thế thiophen-2-sulfonamit ở bước D bằng lượng thích hợp 5-clothiophen-2-sulfonamit.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □ ppm 7,35 (1 H, d, *J*=4,1 Hz), 6,97 - 7,25 (7 H, m), 6,94 (1 H, d, *J*=4,1 Hz), 6,78 (1 H, d, *J*=7,4 Hz), 5,82 (1 H, br, s), 4,86 (1 H, d, *J*=10,0 Hz), 2,87 - 3,20 (5 H, m), 2,78 - 2,85 (1 H, m), 2,19 - 2,27 (1 H, m), 2,07 - 2,16 (1 H, m), 1,46 (3 H, s), 1,01 - 1,13 (1 H, m), 0,50 - 0,60 (2 H, m), 0,06 - 0,17 (1 H, m), -0,25 - -0,10 (1 H, m); MS (ESI) 655,0 $[M+H]^+$, 652,9 $[M-H]^-$.

VÍ DỤ 266

Axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(5-clo-N-metylthiophen-2-sulfonamiđo)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

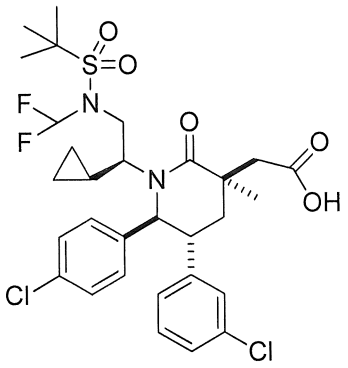


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ tiền metyl este của axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-(5-clothiophen-2-sulfonamiđo)-1-xyclopropyletyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (theo Ví dụ 265) theo quy trình tương tự quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 264.

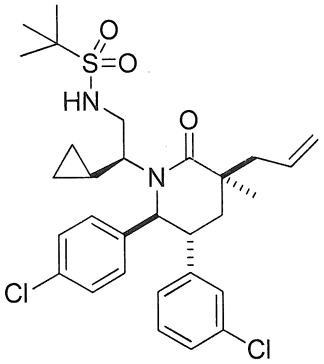
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □ ppm 7,28 - 7,40 (2 H, m), 6,83 - 7,18 (8 H, m), 4,75 - 4,88 (1 H, m), 3,00 - 3,21 (2 H, m), 2,74 - 2,86 (2 H, m), 2,81 (3H, s), 2,25 - 2,54 (2 H, m), 1,95 - 2,05 (1 H, m), 1,57 - 1,84 (2 H, m), 1,53 (3 H, br, s), 0,18 - 0,55 (2 H, m), -0,46 - -0,15 (1 H, m), -0,95 - -0,65 (1 H, m); MS (ESI) m/z = 669,0 $[M+H]^+$, 667,0 $[M-H]^-$.

VÍ DỤ 267

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-(điflo-metyl)-2-metylpropan-2-ylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

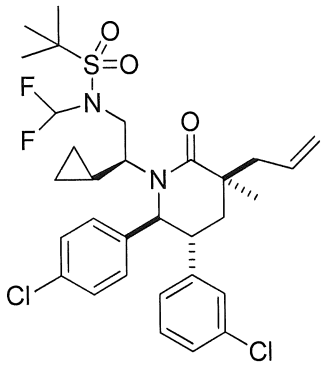


Bước A. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-piperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)-2-metylpropan-2-sulfonamit



Hợp chất nêu ở đề mục thu được từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-hyđroxyetyl)-3-metylpiperiđin-2-on (300mg, 0,654mmol; Ví dụ 252, Bước A) và 2-metylpropan-2-sulfonamit (189mg, 1,37mmol) theo quy trình tương tự quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 127, Bước F cho phản ứng trong tổng thời gian 21 giờ. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký trên silicagel (40g SiO_2, 30% và 50% EtOAc/Hex) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng bọt màu vàng nhạt.

Bước B. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)-N-(điflometyl)-2-metylpropan-2-sulfonamit



Dung dịch natri hyđrua 60% trong dầu khoáng (24mg, 0,61mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)-2-metylpropan-2-sulfonamit (88mg, 0,152mmol; Ví dụ 267, Bước A) trong DMF (1,0ml) và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau đó, clođiflometan được sục vào hỗn hợp phản ứng trong 10 phút trong khi hỗn hợp phản ứng này được khuấy mạnh và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi (dung dịch NH_4Cl bão hòa), chiết (2×EtOAc) và rửa (nước muối). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp

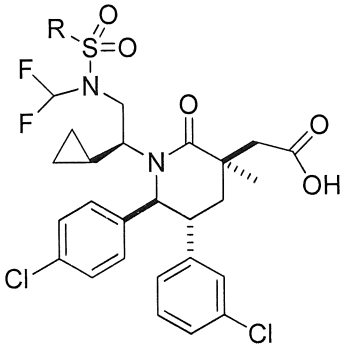
sắc ký trên silicagel (12g SiO_2, 20% và 30% EtOAc/Hex) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng màng không màu.

Bước C. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-(điflometyl)-2-metylpropan-2-ylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

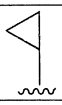
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)-N-(điflometyl)-2-metylpropan-2-sulfonamit (57mg, 0,091mmol; Ví dụ 267, Bước B) theo quy trình tương tự quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 71, Bước F. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột C_{18} 5□m điều chế Gemini™, do Phenomenex, Torrance, CA cung cấp; gradien rửa giải 50% đến 75% MeCN trong nước, khi cả hai dung môi chứa 0,1% TFA) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bọt màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □ ppm 7,08 - 7,27 (4 H, m), 6,93 - 7,00 (2 H, m), 6,65 - 6,87 (2 H, m), 5,50 (1 H, br, s), 4,55 - 4,70 (2 H, m), 3,55 - 3,68 (1 H, m), 3,09 - 3,18 (2 H, m), 2,79 (1 H, d, *J*=15,1 Hz), 2,35 - 2,69 (2 H, m), 1,74 - 1,94 (2 H, m), 1,53 (3 H, s), 1,47 (9 H, s.), 0,36 - 0,49 (1 H, m), 0,23 - 0,35 (1 H, m), -0,34 - -0,15 (1 H, m), -0,87 - -0,71 (1 H, m); MS (ESI) m/z = 645,0 $[M+H]^+$, 643,0 $[M-H]^-$.

Các hợp chất theo Ví dụ 268 và Ví dụ 269 cũng được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-hyđroxyetyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 252, Bước A) theo các quy trình tương tự các quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 267, thay thế 2-metylpropan-2-sulfonamit ở bước A bằng lượng chất phản ứng thích hợp được liệt kê trong bảng.



Ví dụ	R	Chất phản ứng được sử dụng

268		etansulfonamit
269		xyclopropansulfonamit

VÍ DỤ 268

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-(điflo-metyl)etylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) □ ppm -0,78 (br. s., 1 H)-0,22 (br. s., 1 H) 0,31 (br. s., 1 H) 0,42 (br. s., 1 H) 1,38 - 1,49 (m, 3 H) 1,52 (s, 3 H) 1,57 - 2,11 (br. s., 2 H) 2,40-2,52 (m., 2 H) 2,78 (d, *J*=15,41 Hz, 1 H) 3,08 - 3,27 (m, 4 H) 3,42 – 4,02 (br. s., 2 H) 4,57 - 4,74 (m, 2 H) 6,80 (d, *J*=7,34 Hz, 1 H) 6,95 (s, 1 H) 7,08 - 7,18 (m, 2 H) 7,27 (m., 4 H); Phổ khối (ESI) m/z = 617 (M+1).

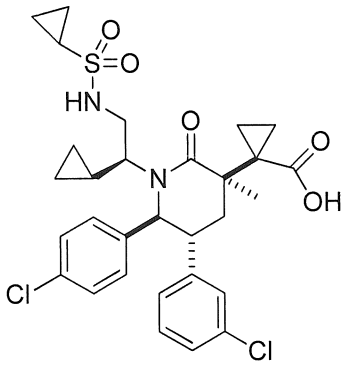
VÍ DỤ 269

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-(điflo-metyl)xyclopropansulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

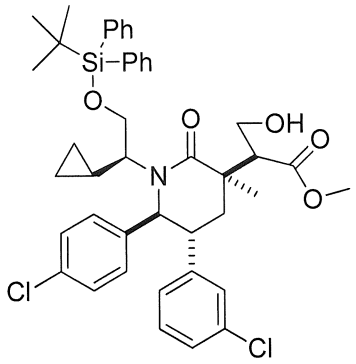
^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) □ ppm -0,79 (br. s., 1 H)-0,23 (br. s., 1 H) 0,31 (br. s., 1 H) 0,42 (br. s., 1 H) 1,12 - 1,36 (m, 3 H) 1,51 (s, 3 H) 1,59 - 1,95 (m, 5 H) 2,44 (br. s., 2 H) 2,77 (d, *J*=15,41 Hz, 1 H) 3,04 - 3,26 (m, 2 H) 3,53 (m, 1 H) 4,48 - 4,70 (m, 2 H) 6,79 (d, *J*=7,34 Hz, 1 H) 6,93 (s, 1 H) 7,07 - 7,18 (m, 2 H) 7,27 (m., 4 H); Phổ khối (ESI) m/z = 629 (M+1).

VÍ DỤ 270

Axit 1-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-(xyclopropansulfonamiđo)-1-xyclopropyletyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)xyclopropancarboxylic

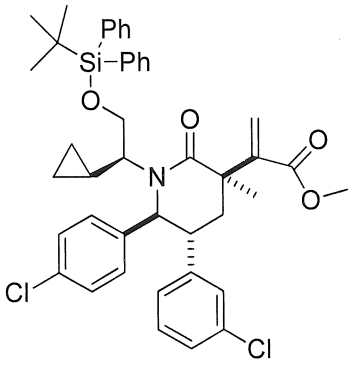


Bước A. (S)-Metyl 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)-3-hyđroxypropanoat



Dung dịch n-BuLi 1,6M trong hexan (984µl, 1,57mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa điisopropylamin (249µl, 1,75mmol) trong THF (1,2ml) từ từ ở -15°C. Sau 30 phút, dung dịch chứa metyl 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(tert-butylđiphenylsilyloxy)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat (255mg, 0,35mmol; Ví dụ 263, Bước B) trong THF (1,2ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch LDA và dung dịch thu được được khuấy ở −15°C trong 30 phút (dung dịch này chuyển sang màu vàng nhạt). Sau đó, formalđehyt trong dòng N_2 được mang trên bề mặt hỗn hợp phản ứng trong 5 phút (formalđehyt được tạo ra bằng cách cracking para-formalđehyt (105mg, 3,50mmol) bằng súng sấy) ở -15°C. Sau khi được khuấy ở -15°C trong 30 phút, hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi (dung dịch NH_4Cl bão hòa lạnh bằng nước đá), chiết (2×EtOAc) và rửa (nước muối×3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký trên silicagel (24g SiO_2, 20% và 50% EtOAc/Hex) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng màng không màu.

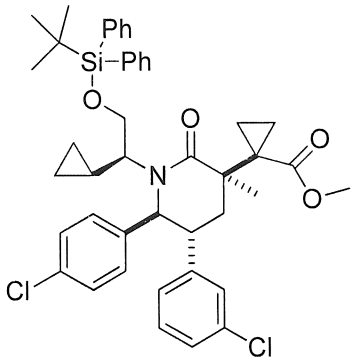
Bước B. Metyl 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)acrylat



Dung dịch chứa metansulfonyl clorua (27µl, 0,35mmol) trong DCM (2,2ml) ở 0°C được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-metyl 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(tert-butylđi-phenylsilyloxy)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-piperiđin-3-yl)-3-hyđroxypropanoat (132mg, 0,173mmol; Ví dụ 270, Bước A) và trietylamin (97µl, 0,69mmol) trong DCM (2,2ml). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi (nước), chiết (2×EtOAc) và rửa (nước muối). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô đã được mesyl hóa là (S)-metyl 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(tert-butylđiphenylsilyloxy)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)-3-(metylsulfonyloxy)propanoat.

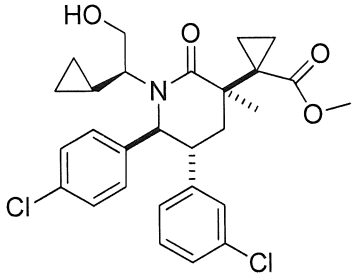
DBU (78µl, 0,52mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất thô đã được mesyl hóa nêu trên trong DCM (2,2ml) và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi (dung dịch NH_4Cl bão hòa lạnh bằng nước đá), chiết (2×EtOAc) và rửa (nước muối). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký trên silicagel (12g SiO_2, 10% và 20% EtOAc/Hex) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng màng không màu.

Bước C. Metyl 1-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)xyclopropancarboxylat



Huyền phù chứa dung dịch natri hyđrua 60% trong dầu khoáng (7,1mg, 0,18mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa trimetylsulfoxoni iođua (39mg, 0,18mmol) trong DMSO (0,71ml). Sau khi được khuấy 15 phút, dung dịch chứa metyl 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(tert-butylđiphenylsilyloxy)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)acrylat (66mg, 0,089mmol; Ví dụ 270, Bước B) trong DMSO (0,71ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi (dung dịch NH_4Cl bão hòa lạnh bằng nước đá), chiết (2×EtOAc), và rửa (nước muối×3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký trên silicagel (4g SiO_2, 10% và 20% EtOAc/Hex) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng màng không màu.

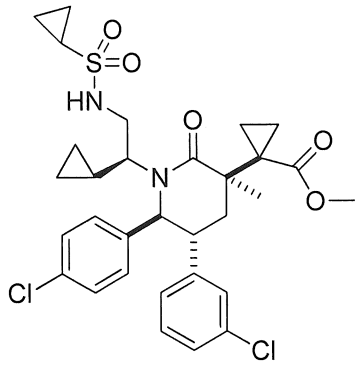
Bước D. Metyl 1-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-hyđroxyetyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)xyclopropancarboxylat



Dung dịch TBAF 1M trong THF (0,21ml, 0,21mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 1-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(tert-butylđiphenylsilyloxy)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)xyclopropancarboxylat (53mg, 0,070mmol; Ví dụ 270, Bước C) trong THF (0,70ml) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tôi (dung dịch NH_4Cl bão hòa), chiết (2×EtOAc), và rửa (nước muối). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm. Bước

tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký trên silicagel (4g SiO_2, 10%, 45%, và 55% EtOAc/Hex) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bọt màu trắng

Bước E. Metyl 1-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-(xyclopropan-sulfonamiđo)-1-xyclopropyletyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)xyclopropancarboxylat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl 1-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-hyđroxyetyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)xyclopropancarboxylat (35mg, 0,068mmol; Ví dụ 270, Bước D) và xyclopropansulfonamit (25mg, 0,20mmol) theo quy trình tương tự quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 202, Bước C. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký trên silicagel (4g SiO_2, 45% và 60% EtOAc/Hex) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng màu vàng nhạt.

Bước F. Axit 1-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-(xyclopropan-sulfonamiđo)-1-xyclopropyletyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)xyclopropancarboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ metyl 1-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-(xyclopropansulfonamiđo)-1-xyclopropyletyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)xyclopropancarboxylat (27mg, 0,043mmol; Ví dụ 270, Bước E) theo quy trình tương tự quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 263, Bước E. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột C_{18} 5□m điều chế Gemini™, do Phenomenex, Torrance, CA cung cấp; građien rửa giải 45% đến 70% MeCN trong nước, trong đó cả hai dung môi đều chứa 0,1% TFA) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 7,03 - 7,26 (6 H, m), 6,92 - 6,96 (1 H, m), 6,79 (1 H, d, *J*=7,0 Hz), 4,79 (1 H, d, *J*=10,6 Hz), 3,37 - 3,48 (1 H, m), 3,12 - 3,20 (1 H, m), 2,78 (1 H, dd, *J*=14,0, 2,2 Hz), 2,37 - 2,45 (1 H, m), 2,15 - 2,25 (1 H, m), 1,80 -

1,88 (1 H, m), 1,38 - 1,50 (2 H, m), 1,45 (3 H, s), 1,10 - 1,31 (7 H, m), 0,93 - 1,01 (2 H, m), 0,35 - 0,54 (2 H, m), -0,09 - 0,12 (1 H, m), -0,72 - -0,23 (1 H, m); MS (ESI) m/z= 605,0 $[M+H]^+$, 603,1 $[M-H]^-$.

VÍ DỤ 271 (Chất trung gian)

A: N-(2-flophenyl)etansulfonamit

2-floanilin (0,360ml, 3,89mmol) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào dung dịch chứa etansulfonyl clorua (0,368ml, 3,89mmol) trong DCM (1ml) và pyriđin (1ml) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 50°C trong 5 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng H_2O và dung dịch NaCl bão hòa dung dịch. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và cô. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: 0% đến 35% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 1,42 (t, *J* = 8 Hz, 3 H), 3,15 (q, *J* = 8 Hz, 2 H), 6,48 (s, br, 1 H), 7,17 (m, 3 H), 7,64 (m, 1 H).

Theo cách tương tự, các hợp chất sau đây được điều chế:

B: N-(phenyl)etansulfonamit: ^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 1,38 (t, *J*=8 Hz, 3H), 3,14-3,20 (q, *J*=8 Hz, 2H), 7,15-7,17 (m, 1H), 7,29-7,36 (m, 4H).

C: N-(3-flophenyl)etansulfonamit:^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 1,42 (t, *J*=8 Hz, 3H), 3,17-3,23 (q, *J*=8 Hz, 2H), 6,78 (s, br, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,77 (m, 1H).

D: N-(pyriđin-3-yl)metansulfonamit: ^{1}H NMR (400 MHz, *metanol-d4*) □□ppm 3,05 (s, 3H), 7,43-7,46 (dd, *J*=4, 8 Hz, 1H), 7,78-7,81 (dd, *J*=2, 4 Hz, 1H), 8,33 (d, *J*=4 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H). Phổ khối (ESI) m/z = 173,2 (M+1).

E: N-(phenyl)xyclopropansulfonamit: ^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 0,96-1,00 (m, 2H), 1,18-1,22 (m, 2H), 2,48-2,55 (m, 1H), 7,20-7,22 (m, 1H), 7,28-7,30 (m, 2H), 7,37-7,39 (m, 2H).

F: Propan-1-sulfonamit [chỉ số danh mục CAS 24243-71-8]

Dòng amoniac khan được sục vào dung dịch chứa propan-1-sulfonyl clorua (7,3g, 51,2mmol) trong THF khan (100ml) trên bể làm lạnh bằng nước đá. Tiếp tục sục trong 1 giờ, trong thời gian đó rất nhiều chất rắn màu trắng kết tủa. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng H_2O và dung dịch NaCl bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4, và sau đó được cô. Bước tinh chế chất thô bằng cách áp dụng phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (được rửa giải bằng 0% đến 35% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng (3,0g, 47,6%).

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □□ppm -1,10 (t, *J*=8 Hz, 3H), 1,91 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 4,94 (s, 2H).

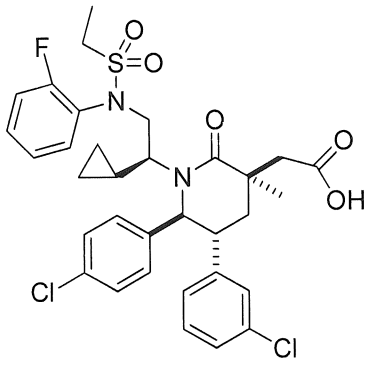
G: Xyclobutansulfonamit [chỉ số danh mục CAS 445305-91-9]

Dòng amoniac khan được sục trong 30 phút qua dung dịch được khuấy chứa xyclobutansulfonyl clorua (5g, 32,3mmol; do Hande Sciences cung cấp) trong THF khan (100ml) ở 0°C, khiến tạo ra chất kết tủa màu trắng. Huyền phù được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được rửa thoải mái bằng etyl axetat. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm, được hòa tan lại trong khoảng 150ml EtOAc, và được rửa 3X bằng nước muối. Các chất hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô trong chân không để tạo ra cặn màu trắng ở dạng tinh thể không hoàn toàn mà được nghiền cùng với hexan và làm khô trong chân không cao để tạo ra xyclobutansulfonamit ở dạng rắn màu trắng mịn, 1,8g (hiệu suất 41%).

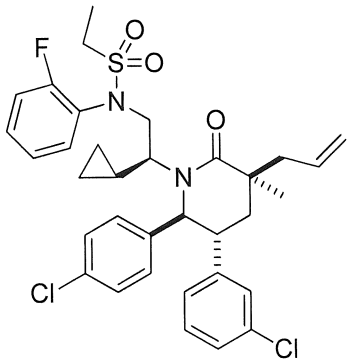
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-d) □ 1,96 - 2,10 (m, 2 H), 2,30 - 2,43 (m, 2 H), 2,43 - 2,59 (m, 2 H), 3,72 - 4,01 (m, 1 H), 4,70 (br. s., 2 H).

VÍ DỤ 272

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-(2-flophenyl)etylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-piperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)-N-(2-flophenyl)etansulfonamit



Xyanometylentri-n-butylphosphoran (0,111ml, 0,458mmol) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào hỗn hợp gồm (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-hyđroxyetyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 252, Bước A, 70mg, 0,153mmol) và N-(2-flophenyl)etansulfonamit (93mg, 0,458mmol) trong toluen (1ml) và hỗn hợp này được sục N_2 trong khoảng 20 phút. Hỗn hợp phản ứng này được đậy kín và làm tăng nhiệt độ đến 70°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: 0% đến 35% EtOAc/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn.

^{1}H NMR (400 MHz, *metanol-d4*) ppm -1,25 (s, br, 1 H), -0,64 (s, br, 1 H), 0,00 (s, br, 1 H), 0,16 (s, br, 1 H), 0,73 (m, 1 H), 0,92 (s, 3 H), 1,19 (m, 4 H), 1,48 (m, 1 H), 1,66 (m, 1 H), 2,00 (m, 2 H), 2,24 (m, 1 H), 2,52 (m, 1 H), 2,97 (m, 2 H), 3,71 (s, br, 1 H), 4,56 (d, J = 12 Hz, 1 H), 5,01 (m, 1 H), 5,05 (s, 1 H), 5,73 (m, 1 H), 6,83-6,91 (m, 3 H), 7,03-7,16 (m, 7 H), 7,28 (m, 1 H), 7,45 (m, 1 H).

Phổ khối (ESI) m/z = 643,2 (M+1)

Bước B: Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-(2-flophenyl)etylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

4-metylmorpholin 4-oxit (45,9mg, 0,392mmol), tiếp theo là osmi(VIII) oxit (0,037ml, 2,80µmol), được bổ sung vào dung dịch chứa N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)-N-(2-flophenyl)etansulfonamit (theo Ví dụ 272, Bước A, 72mg, 0,112mmol) trong THF (0,600ml), nước (0,396ml) và BuOH (0,3ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Natri periođat (71,8mg, 0,336mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. 1,25M KH_2PO_4 (0,80ml), dung dịch 2-metylbut-2-en 1M trong THF (2,24ml, 4,47mmol) và natri clorit (50,6mg, 0,56mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, 0,8 ml dung dịch nước NaS_2O_3 1M aq. được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút tiếp theo là bổ sung 0,8ml dung dịch nước $KHSO_4$ 1M vào.

Sau đó, hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng H_2O và dung dịch NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (các chất rửa giải: 40% đến 85% axetonitile trong nước với 0,1% TFA gradien trên cột C_{18} 5um điều chế Gemini™, do Phenomenex, Torrance, CA cung cấp) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, *metanol-d_4*) ppm -1,28 (s, br, 1H), -0,63 (s, br, 1H), 0,00 (s, br, 1H), 0,17 (s, br, 1H), 1,07 (s, 3H), 1,20 (t, *J*=4 Hz, 3H), 1,51-1,55 (m, 1H), 1,91-1,95 (dd, *J*=4 Hz, 16 Hz, 1H), 2,05 (s, br, 1H), 2,11 (t, *J*=12 Hz, 1H), 2,49-2,53 (d, *J*=16 Hz, 1H), 2,79-2,83 (d, *J*= 16 Hz, 1H), 2,98 (s, br, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,71 (s, br, 1H), 4,62 (s, br, 2H), 6,87 (d, *J*=8 Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,03-7,18 (m, 7H), 7,29 (m, 1H), 7,49 (s, br, 1H).

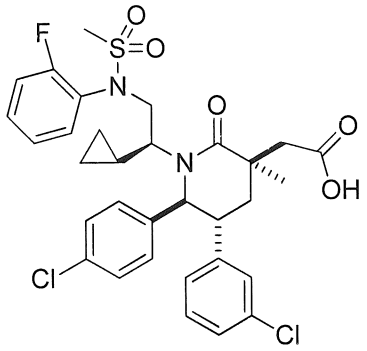
Phổ khối (ESI) m/z = 661,2 (M+1)

Các hợp chất theo các Ví dụ 273 đến 289, được điều chế theo quy trình tương tự Ví dụ 272. Bằng cách sử dụng sulfonamit tương ứng và rượu theo Ví dụ 252, Bước A, các alyl sulfonamit được tạo ra ở bước A và chuyển hóa thành axit carboxyclic tương ứng ở bước B.

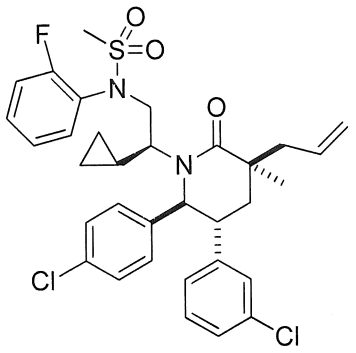
Ví dụ	Chất phản ứng được sử dụng	Nguồn hoặc CAS#
272	N-(2-flophenyl)etansulfonamit	Ví dụ 271A
273	N-(2-flophenyl)metansulfonamit	[98611-90-6]
274	N-(phenyl)xyclopropansulfonamit	Ví dụ 271E
275	N-(phenyl)etansulfonamit	Ví dụ 271B
276	etansulfonamit	[1520-70-3]
277	N-(3-flophenyl)etansulfonamit	Ví dụ 271C
278	N-(2-xyanophenyl)metansulfonamit	[50790-29-9]
279	propan-1-sulfonamit	Ví dụ 271F
280	N-(phenyl)metansulfonamit	[1197-22-4]
281	N-(3-xyanophenyl)metansulfonamit	[50790-30-2]
282	N-(pyriđin-3-yl)metansulfonamit	Ví dụ 271D
283	N-(thiophen-2-ylmetyl)metansulfonamit	BBB-SCI 3B3-026467, Libertyville, IL
284	N-(3-MeOPhenylmetyl)-metansulfonamit	
285	alpha-toluensulfonamit	[4563-33-1]
286	pyriđin-2-ylmetansulfonamit	Princeton PBMR006092, Monmouth Junction NJ
287	pyriđin-3-ylmetansulfonamit	Princeton PBMR006093, Monmouth Junction NJ
288	N-(pyriđin-2-yl)metansulfonamit	[74351-44-3]
289	metansulfonamit	[3144-09-0]

Ví dụ 273

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-(2-flophenyl)metylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-piperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)-N-(2-flophenyl)metansulfonamit



^{1}H NMR (400 MHz, *metanol-d4*) □□ppm -1,20 (s, br, 1H), -0,63 (s, br, 1H), 0,00 (s, br, 1H), 0,13 (s, br, 1H), 0,88 (s, 3H), 1,48 (m, 1H), 1,64 (d, *J*=12 Hz, 1H), 1,94-1,99 (s, 2H), 2,19 (d, *J*=8 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,99 (m, 1H), 3,54 (s, br, 1H), 4,50 (d, *J*=8 Hz, 1H), 4,59 (s, br, 1H), 4,96-5,01 (m, 2H), 5,65 (m, 1H), 6,70 (s, br, 2H), 6,80 (s, br, 2H), 6,96-7,08 (m, 6H), 7,19 (m, 1H), 7,27 (m, 1H).

Phổ khối (ESI) m/z = 629,2 (M+1).

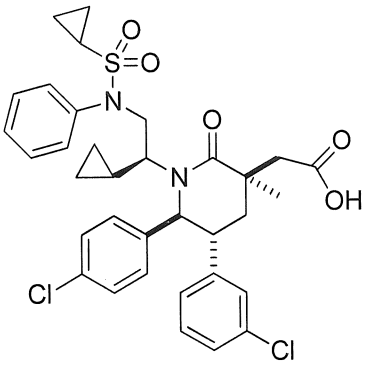
Bước B: Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-(2-flophenyl)metylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, *metanol-d$_4$*) □ ppm -1,27 (s, br, 1H), -0,58 (s, br, 1H), 0,00 (s, br, 1H), 0,18 (s, br, 1H), 1,03 (s, 3H), 1,07-1,04 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,90-1,94 (dd, *J*=4 , 12 Hz, 1H), 2,08 (t, *J*=16 Hz, 1H), 2,47 (d, *J*=16 Hz, 1H), 2,78 (d, *J*=16 Hz, 1H), 2,81 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 3,67 (s, br, 1H), 4,57 (d, *J*=12 Hz, 1H), 6,84 (d, *J*=8 Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,03 (m, 4H), 7,16 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,31 (m, 1H).

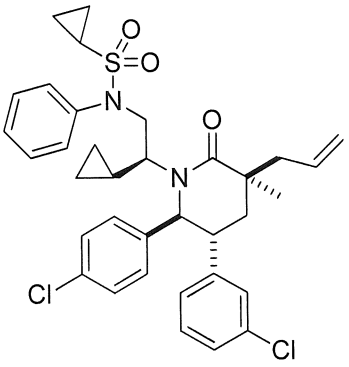
Phổ khối (ESI) m/z = 647,0 (M+1).

Ví dụ 274

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-phenylxyclopropansulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)-N-phenylxyclopropansulfonamit



^{1}H NMR (400 MHz, *metanol-d$_4$*) □ ppm -1,24 (s, br, 1H), -0,56 (s, br, 1H), 0,00 (s, br, 1H) 0,20 (s, br, 1H), 0,69-0,78 (m, 4H), 0,92 (s, br, 3H), 1,55 (s, br, 1H), 1,62-1,66 (dd, *J*=4, 12 Hz, 1H), 1,93-2,00 (m, 2H), 2,36-2,45 (m, 2H), 2,51-2,57 (m, 1H), 3,12-3,19 (m, 1H), 3,81 (s, br, 1H), 4,42-4,45 (d, br, *J*=12 Hz, 1H), 4,76 (s, br, 1H), 5,00-5,05 (t, *J*=8 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 5,70-5,79 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,04 (m, 4H), 7,18-7,30 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,44 (d, *J*=8 Hz).

Phổ khối (ESI) m/z = 637,2 (M+1).

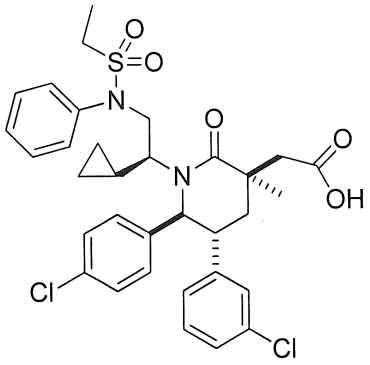
Bước B: Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-phenylxyclopropansulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, *metanol-d$_4$*) □ ppm -1,28 (s, br, 1H), -0,54 (s, br, 1H), 0,00 (s, br, 1H), 0,20 (s, br, 1H), 0,70-0,78 (m, 5H), 1,06 (s, 3H), 1,53 (s, br, 1H), 1,91-2,07 (m, 3H), 2,37 (s, br, 1H), 2,48 (d, *J*=12 Hz, 1H), 2,78 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,80 (s, br, 1H), 4,43 (d, *J*=12 Hz, 1H), 6,82 (d, *J*=8 Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,05 (m, 4H), 7,22 (t, *J*=8 Hz, 2H), 7,33 (t, *J*=8 Hz, 2H), 7,44 (d, *J*=8 Hz, 2H).

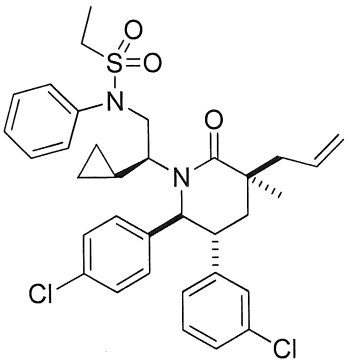
Phổ khối (ESI) m/z = 655,2 (M+1).

Ví dụ 275

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-phenyletylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)-N-phenyletansulfonamit



^{1}H NMR (400 MHz, *metanol-d$_4$*) □ ppm -1,23 (s, br, 1H), -0,56 (s, br, 1H), 0,00 (s, br, 1H), 0,19 (s, br, 1H), 0,92 (s, 3H), 1,13 (t, *J*=8 Hz, 3H), 1,55 (s, br, 2H), 1,63 (dd, *J*=4, 8 Hz, 1H), 1,96 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 3,79 (s, br, 1H), 4,42 (d, *J*=12 Hz, 1H), 4,81 (s, br, 1H), 5,00 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 5,72 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,02 (m, 4H), 7,19 (m, 2H), 7,32 (t, *J*=8Hz, 2H), 7,47 (d, *J*=8Hz, 2H).

Phổ khối (ESI) m/z = 625,2 (M+1).

Bước B: Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-phenyletylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

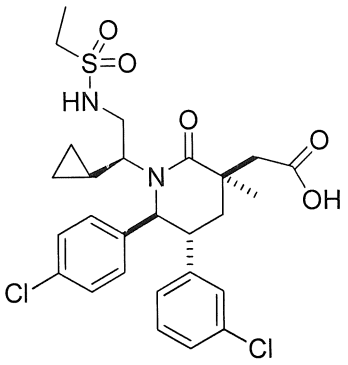
^{1}H NMR (400 MHz, *metanol-d4*) □ ppm -1,26 (s, br, 1H), -0,55 (s, br, 1H), 0,19 (s, br, 1H), 1,06 (s, 3H), 1,13 (t, *J*=8Hz, 3H), 1,51 (s, br, 1H), 1,88 (dd, *J*=4, 8 Hz, 1H), 2,00

(s, br, 1H), 2,03 (t, *J*=12 Hz, 1H), 2,48 (d, *J*=12 Hz, 1H), 2,78 (d, *J*=12 Hz, 1H), 2,90 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,77 (d, *J*=12 Hz, 1H), 4,46 (d, *J*=8 Hz, 1H), 4,76 (s, br, 1H),

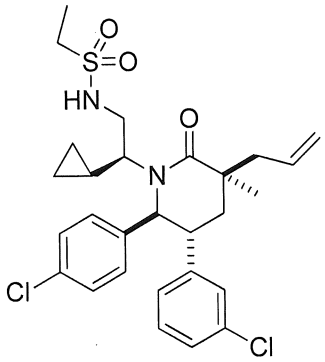
Phổ khối (ESI) m/z = 643,2 (M+1).

Ví dụ 276

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(etylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)etansulfonamit



^{1}H NMR (400 MHz, *metanol-d*$_4$) □ ppm -1,06 (s, br, 1H), -0,98 (m, 1H), -0,02 (m, 1H), 0,14 (m, 1H), 1,08 (s, 3H), 1,14 (t, *J*=4 Hz, 3H), 1,39 (m, 1H), 1,59 (dd, *J*=4, 12 Hz, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,10 (t, *J*=16 Hz, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,89 (m, 3H), 3,12 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 4,68 (d, *J*=12 Hz, 1H), 4,96-5,06 (m, 2H), 5,71 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,93 (m, 3H), 7,06 (m, 2H).

Phổ khối (ESI) m/z = 549,0 (M+1).

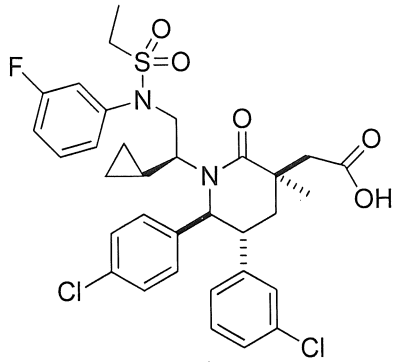
Bước B: Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(etylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, *metanol-d$_4$*) □ ppm -1,06 (s, br, 1H), -0,47 (m, 1H), -0,02 (m, 1H), 0,14 (m, 1H), 1,13 (t, *J*=8 Hz, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,06 (s, br, 1H), 1,89 (dd, *J*=4, 12 Hz, 1H), 2,08 (s, 1H), 2,15 (t, *J*=16 Hz, 1H), 2,46 (d, *J*=12 Hz, 1H), 2,80 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3,07 (m, 3H), 3,19 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 4,69 (d, *J*=8 Hz, 1H), 6,81 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,87 (m, 3H), 7,05 (s, br, 2H).

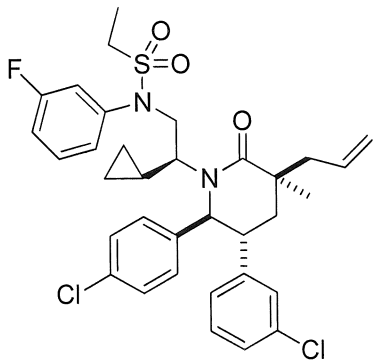
Phổ khối (ESI) m/z = 567,0 (M+1).

Ví dụ 277

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-(3-flophenyl)etylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)-N-(3-flophenyl)etansulfonamit



^{1}H NMR (400 MHz, *metanol-d$_4$*) □ ppm -1,20 (s, br, 1H), -0,56 (s, br, 1H), 0,00 (s, br, 1H), 0,19 (s, br, 1H), 0,89 (s, 3H), 1,08 (m, 3H), 1,53 (s, br, 1H), 1,62 (dd, *J*=4, 12 Hz, 1H), 1,90 (t, *J*=12 Hz, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,86-2,96 (m, 2H), 3,11-3,17 (m, 1H), 3,76 (d, *J*=12 Hz, 1H), 4,77 (s, br, 1H), 5,00 (t, *J*=8 Hz, 1H), 5,06 (s, 1H), 5,72 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 6,89 (m, 3H), 7,00 (m, 4H), 7,28 (m, 3H).

Phổ khối (ESI) m/z = 643,2 (M+1).

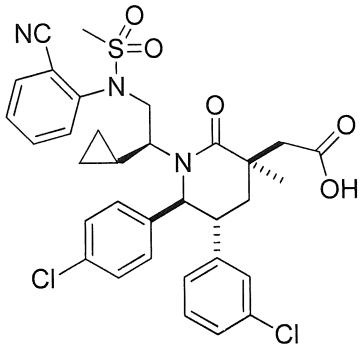
Bước B: Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-(3-flophenyl)etylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, *metanol-d4*) □ ppm -1,06 (s, br, 1H), -0,39 (s, br, 1H), 0,16 (1H), 0,35 (s, br, 1H), 1,21 (s, br, 3H), 1,28 (t, *J*=4 Hz, 3H), 1,67 (s, br, 1H), 2,04-2,18 (m, 3H), 2,63 (d, *J*=12 Hz, 1H), 2,93 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3,09 (s, br, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,92 (s, br, 1H), 4,56 (s, br, 1H), 6,96 (m, 2H), 7,06 (m, 3H), 7,17 (m, 4H), 7,45 (m, 3H).

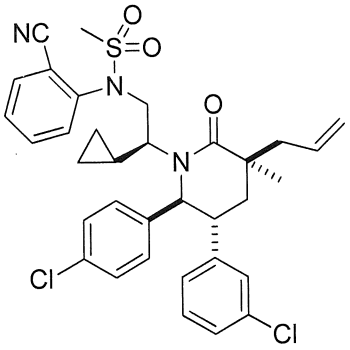
Phổ khối (ESI) m/z = 661,2 (M+1)

Ví dụ 278

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-(N-(2-xyanophenyl)metylsulfonamiđo)-1-xyclopropyletyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)-N-(2-xyanophenyl)metansulfonamit



^{1}H NMR (400 MHz, *metanol-d$_4$*) □ ppm -1,22 (s, br, 1H), -0,47 (s, br, 1H), 0,00 (s, br, 1H), 0,19 (s, br, 1H), 0,91 (s, br, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,67 (d, *J*=12 Hz, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,10 (s, br, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 3,15-3,18 (m, 2H), 3,91 (s, br, 1H), 4,47 (s, br, 1H), 4,99 (m, 1H), 5,07 (s, 1H), 5,71 (m, 1H), 6,79 (s, br, 2H),

6,89 (s, 1H), 6,96 (s, br, 3H), 7,05 (s, br, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,72 (s, br, 1H).

Phổ khối (ESI) m/z = 636,2 (M+1).

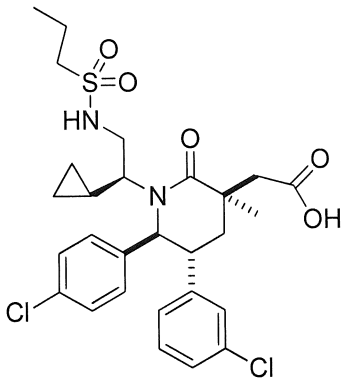
Bước B: Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-(N-(2-xyanophenyl)metylsulfonamiđo)-1-xyclopropyletyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, *metanol-d$_4$*) □ ppm -1,12 (s, br, 1H), -0,31 (s, br, 1H), 0,15 (s, br, 1H), 0,35 (s, br, 1H), 1,20 (s, 3H), 1,29 (m, 1H), 1,62 (s, br, 1H), 2,06 (d, 1H), 2,24 (t, *J*=12 Hz, 1H), 2,27 (s, br, 1H), 2,60 (d, *J*=12 Hz, 1H), 2,93 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3,02 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 4,01 (s, br, 1H), 4,68 (s, br, 1H), 6,98 (d, *J*=8 Hz, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,12 (m, 3H), 7,21 (s, br, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,88 (s, br, 1H).

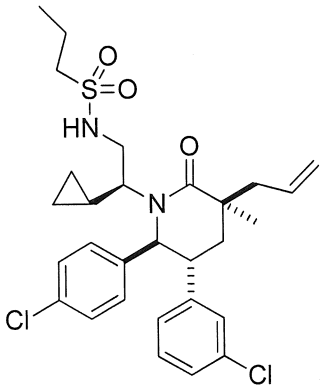
Phổ khối (ESI) m/z = 654,0 (M+1).

Ví dụ 279

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(propylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)propan-1-sulfonamit



Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp ở bước B.

Phổ khối (ESI) m/z = 563,2 (M+1).

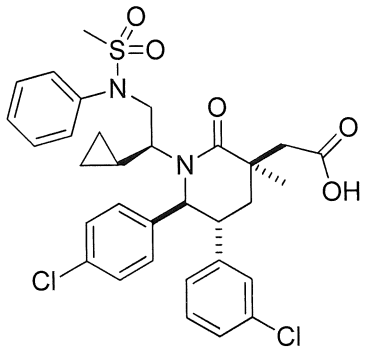
Bước B: Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(propylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, *metanol-d$_4$*) □ ppm -0,85 (s, br, 1H), -0,25 (s, br, 1H), 0,22 (s, br, 1H), 0,35 (m, 1H), 1,08 (t, *J*=4 Hz, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,55 (s, br, 1H), 1,84 (m, 2H), 2,10 (dd, *J*=4, 8 Hz, 1H), 2,30 (s, br, 1H), 2,36 (t, *J*=12 Hz, 1H), 2,67 (d, *J*=16 Hz, 1H), 2,98 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3,05 (m, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 4,92 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,02 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,14 (m, 3H), 7,26 (s, br, 2H).

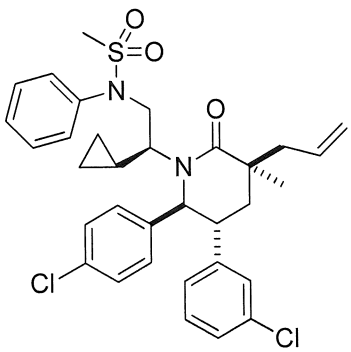
Phổ khối (ESI) m/z = 581,2 (M+1).

Ví dụ 280

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-phenylmetylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)-N-phenylmetansulfonamit



Phổ khối (ESI) m/z = 611,2 (M+1).

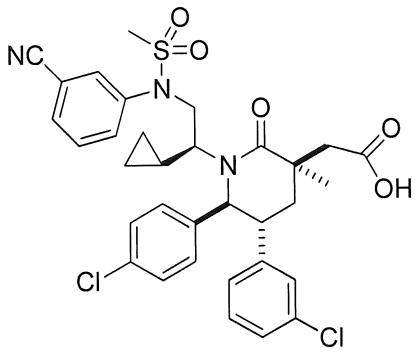
Bước B: Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-phenylmetylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, *metanol-d4*) □ ppm -1,26 (s, br, 1H), -0,51 (s, br, 1H), 0,00 (s, br, 1H), 0,20 (s, br, 1H), 1,03 (s, 3H), 1,54 (s, br, 1H), 1,80-2,04 (m, 3H), 2,47 (d, *J*=16 Hz, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,78 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,75 (s, br, 1H), 4,42 (s, *J*=12 Hz, 1H), 6,81 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,04 (m, 4H), 7,24 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,43 (m, 2H).

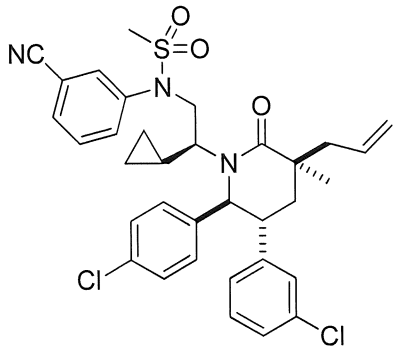
Phổ khối (ESI) m/z = 629,0 (M+1).

Ví dụ 281

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-(N-(3-xyanophenyl)metylsulfonamiđo)-1-xyclopropyletyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)-N-(3-xyanophenyl)metansulfonamit



^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d1*) □□ppm -1,17 (s, br, 1H), -0,59 (s, br, 1H), 0,00 (s, br, 1H), 0,12 (s, br, 1H), 0,74 (s, 3H), 1,36 (m, 1H), 1,44-1,60 (m, 2H), 1,68 (t, *J*=12 Hz, 1H), 2,36 (d, *J*=8 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,95 (m, 1H), 4,33 (s, br, 1H), 4,70 (s, br, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,95 (d, *J*=4 Hz, 1H), 5,58 (m, 1H), 6,62 (s, br, 2H), 6,69 (s, br, 2H), 6,95 (m, 4H), 7,33-7,40 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,54 (s, 1H).

Phổ khối (ESI) m/z = 636,2 (M+1).

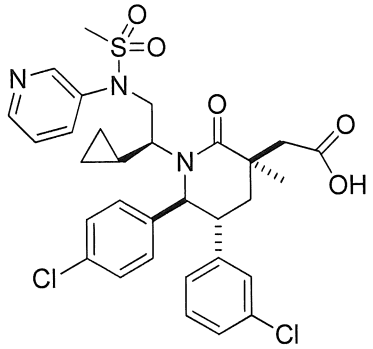
Bước B: Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-(N-(3-xyanophenyl)metylsulfonamiđo)-1-xyclopropyletyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, *metanol-d4*) □□ppm -1,21 (s, br, 1H), -0,55 (s, br, 1H), 0,00 (s, br, 1H), 0,18 (s, br, 1H), 0,95 (s, 3H), 1,45 (s, br, 1H), 1,89 (d, *J*=8 Hz, 2H), 1,99 (s, br, 1H), 2,42 (d, *J*=12 Hz, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,75 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,73 (s, br, 1H), 4,37 (s, br, 1H), 6,80 (s, 3H), 6,96-7,05 (m, 5H), 7,45-7,49 (m, 1H), 7,52 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,70 (s, br, 1H), 7,77 (s, br, 1H).

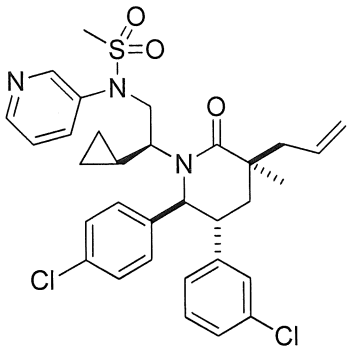
Phổ khối (ESI) m/z = 654,1 (M+1).

Ví dụ 282

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-(pyriđin-3-yl)metylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)-N-(pyriđin-3-yl)metansulfonamit



^{1}H NMR (400 MHz, *metanol-d4*) □ ppm -1,18 (s, br, 1H), -0,57 (s, br, 1H), 0,00 (s, br, 1H), 0,17 (s, br, 1H), 0,78 (s, 3H), 1,45 (s, br, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 2,00 (s, br, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 3,76 (s, br, 1H), 4,41

(s, br, 1H), 4,95-5,00 (m, 2H), 5,67 (m, 1H), 6,78-6,82 (m, 3H), 6,97-7,04 (m, 5H), 7,36 (m, 1H), 7,84 (s, br, 1H), 8,31 (m, 11H), 8,60 (s, br, 1H).

Phổ khối (ESI) m/z = 612,2 (M+1).

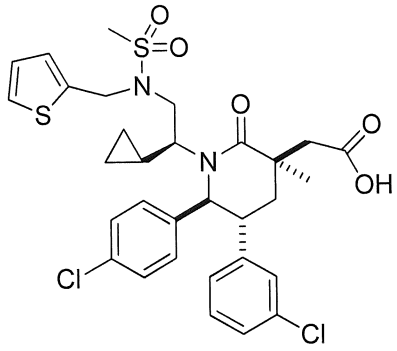
Bước B: Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-(pyriđin-3-yl)metylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, *metanol-d*$_4$) □ ppm -1,19 (s, br, 1H), -0,55 (s, br, 1H), 0,00 (s, br, 1H), 0,16 (s, br, 1H), 0,95 (m, 4H), 1,34 (s, br, 1H), 1,90 (m, 2H), 2,42 (d, *J*=12 Hz, 1H), 2,72 (s, *J*=12 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 3,20 (s, br, 1H), 3,38 (s, br, 1H), 4,43 (s, br, 2H), 6,83 (m, 3H), 6,98 (m, 5H), 7,52 (s, br, 1H), 8,04 (s, br, 1H), 8,39 (s 1H), ,68 (s, 1H).

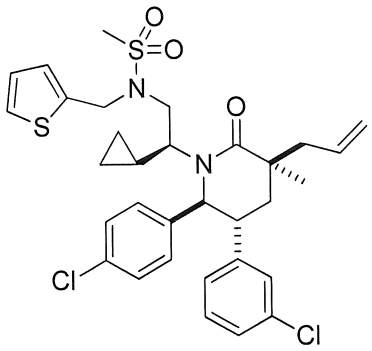
Phổ khối (ESI) m/z = 630,1 (M+1).

Ví dụ 283

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-(thiophen-2-ylmetyl)metylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)-N-(thiophen-2-ylmetyl)metansulfonamit



^{1}H NMR (400 MHz, *metanol-d4*) □ ppm (tín hiệu đại diện) 5,30-5,35 (m, 1H), 5,40 (s, 1H), 6,06 (m, 1H). Phổ khối (ESI) m/z = 631,2 (M+1).

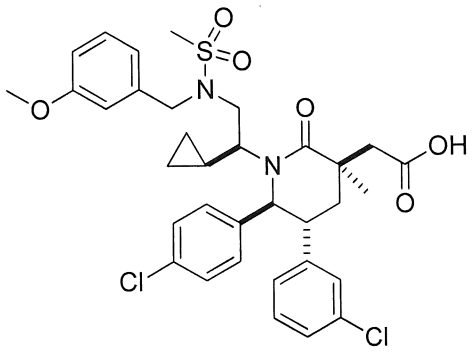
Bước B: Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-(thiophen-2-ylmetyl)metylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, *metanol-d4*) □ ppm -1,12 (s, br, 1H), -0,59 (s, br, 1H), 0,00 (s, br, 1H), 0,14 (s, br, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,49 (s, br, 1H), 1,80 (d, *J*=12 Hz, 1H), 1,94 (s, br, 1H), 2,19 (t, *J*=12 Hz, 1H), 2,47 (d, *J*=12 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,73 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3,01 (s, br, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,47 (s, br, 1H), 4,53-4,47 (m, 3H), 6,76 (m, 3H), 6,85 (s, 2H), 6,95-7,02 (m, 5H), 7,11 (d, *J*=4Hz, 1H).

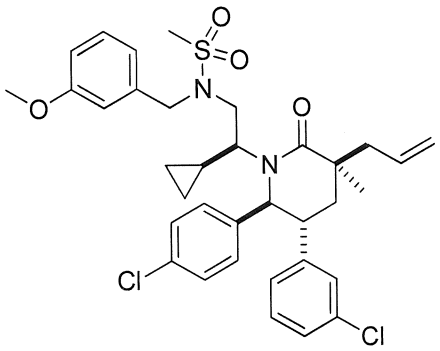
Phổ khối (ESI) m/z = 649,0 (M+1).

Ví dụ 284

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-(3-metoxybenzyl)metylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)-N-(3-metoxybenzyl)metansulfonamit



^{1}H NMR (400 MHz, *metanol-d4*) □ ppm -1,07 (s, br, 1H), -0,43 (s, br, 1H), 0,13 (s, br, 1H), 0,28 (s, br, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,68 (s, br, 2H), 1,90 (s, br, 1H), 2,37 (s, br, 1H),

2,62 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 3,19 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,21 (s, 2H), 4,50(s, br, 2H), 5,14-5,22 (m, 2H), 5,87 (m, 1H), 6,82-6,93 (m, 3H), 6,94 (m, 4H), 7,17-7,27 (m, 5H).

Phổ khối (ESI) m/z = 655,2 (M+1).

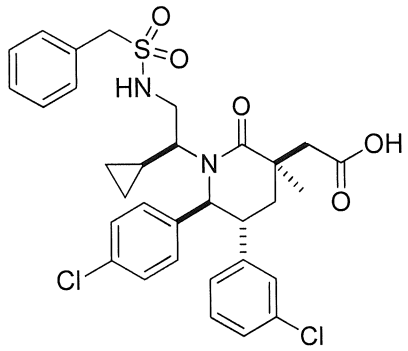
Bước B: Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-(3-metoxybenzyl)metylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, *metanol-d4*) □ ppm -1,23 (s, br, 1H), -0,55 (s, br, 1H), 0,00 (s, br, 1H), 0,16 (s, br, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,81 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,54 (d, *J*=12 Hz, 1H), 2,77 (m, 4H), 3,10 (s, br, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,59 (s, 5H), 3,98 (s, br, 1H), 4,45 (s, br, 2H), 6,73-6,78 (m, 3H), 6,85 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,06 (m, 5H).

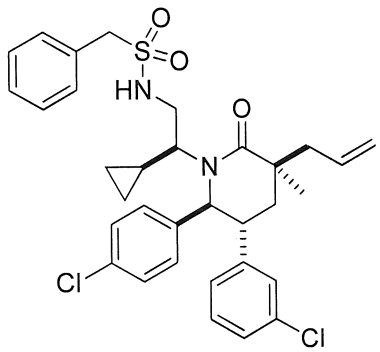
Phổ khối (ESI) m/z = 673,0 (M+1).

Ví dụ 285

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(phenyl-metylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-piperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)-1-phenylmetansulfonamit



^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d1*) □ ppm -0,36 (s, br, 1H), 0,00 (s, br, 1H), 0,48 (s, br, 2H), 1,28 (s, br, 1H), 1,32 (s, 3H), 2,00 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,89

(s, br, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,26 (s, 1H), 4,84 (d, *J*=12 Hz, 1H), 5,11 (s, br, 1H), 5,26 (s, 1H), 5,29 (d, *J*=4 Hz, 1H), 5,93 (m, 1H), 6,89 (d, *J*8 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,10 (s, br, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,29 (d, *J*=4 Hz, 2H), 7,48 (m, 5H).

Phổ khối (ESI) m/z = 611,2 (M+1).

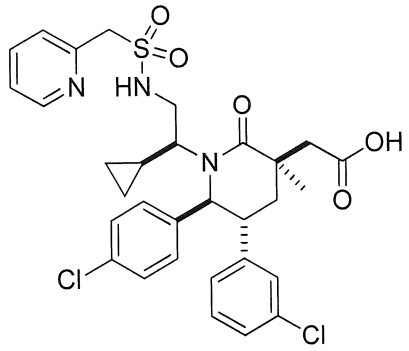
Bước B: Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(phenylmetylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-d_1) □ ppm -0,92 (s, br, 1H), -0,35 (s, br, 1H), 0,15 (s, br, 1H), 0,29 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,48 (s, 1H), 2,05 (dd, *J*=4, 12 Hz, 1H), 2,20 (s, 1H), 2,33 (t, *J*=16 Hz, 1H), 2,65 (d, *J*=12 Hz, 1H), 2,84 (dd, *J*=4, 12 Hz, 1H), 2,96 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,97 (m, 1H), 7,01 (d, *J*=4 Hz, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,13 (m, 3H), 7,24 (s, br, 2H), 7,38-7,46 (m, 5H).

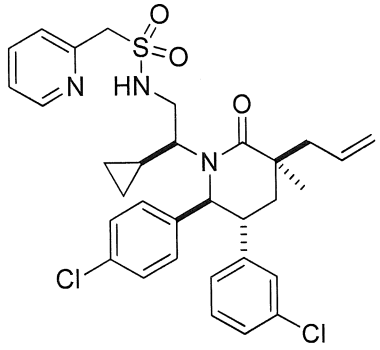
Phổ khối (ESI) m/z = 629,2 (M+1).

Ví dụ 286

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(pyriđin-2-ylmetylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-piperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)-1-(pyriđin-2-yl)metansulfonamit



^{1}H NMR (400 MHz, *metanol-d4*) □□ppm -1,08 (s, br, 1H), -0,49 (s, br, 1H), 0,02 (s, br, 1H), 0,12 (s, br, 1H), 1,09 (s, 3H), 1,36 (s, br, 1H), 1,63 (dd, *J*=4, 12 Hz, 1H), 1,93 (s, br, 1H), 2,08 (t, *J*=12 Hz, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,39 (s, br, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,98-5,07 (m, 2H), 5,72 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,94 (m, 3H), 7,10 (s, br, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,42 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 8,40 (m, 1H).

Phổ khối (ESI) m/z = 612,2 (M+1).

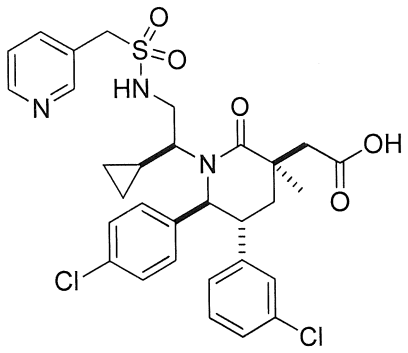
Bước B: Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(pyriđin-2-ylmetylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, *metanol-d4*) □ ppm -1,07 (s, br, 1H), -0,47 (s, br, 1H), 0,00 (s, br, 1H), 0,16 (s, br, 1H), 1,20 (s, 3H), 1,35 (s, br, 1H), 1,87 (dd, *J*=4, 8 Hz, 1H), 2,10 (m, 2H), 2,45 (d, *J*=12 Hz, 1H), 2,75 (d, *J*=12 Hz, 1H), 2,84 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,61 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,91 (m, 3H), 7,05 (s, br, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,57 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,92 (t, *J*=8 Hz, 1H), 8,47 (m, 1H).

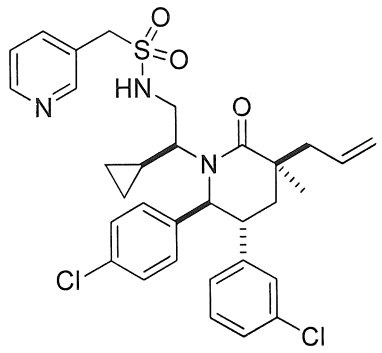
Phổ khối (ESI) m/z = 630,1 (M+1).

Ví dụ 287

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(pyriđin-3-ylmetylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-piperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)-1-(pyriđin-3-yl)metansulfonamit



^{1}H NMR (400 MHz, *metanol-d$_4$*) □□ppm -1,06 (s, br, 1H), -0,48 (s, br, 1H), 0,02 (s, br, 1H), 0,15 (s, br, 1H), 1,08 (s, 3H), 1,37 (s, br, 1H), 1,61 (dd, *J*=4, 8 Hz, 1H), 1,99 (s, br, 1H), 2,08 (t, *J*=16 Hz, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,69 (s, br, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,63 (m, 1H), 4,97-5,05 (m, 2H), 5,71 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,93 (m, 3H), 7,10 (s, br, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,41 (s, 1H).

Phổ khối (ESI) m/z = 612,2 (M+1).

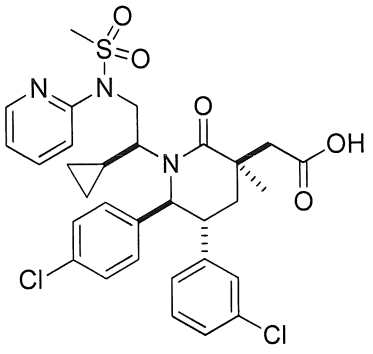
Bước B: Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(pyriđin-3-ylmetylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, *metanol-d$_4$*) □□ppm -0,59 (s, br, 1H), 0,00 (s, br, 1H), 0,47 (s, br, 1H), 0,61 (s, br, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,81 (s, br, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,55 (m, 2H), 2,91 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3,21 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3,32 (m, 1H), 4,13 (s, br, 1H), 4,86 (s, 2H), 5,07 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,49 (s, 2H), 8,15 (m, 1H), 8,69 (m, 1H), 9,02 (m, 1H), 9,10 (s, 1H).

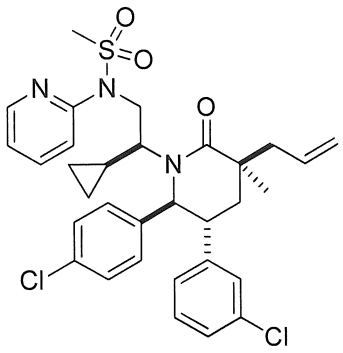
Phổ khối (ESI) m/z = 630,1 (M+1).

Ví dụ 288

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-(pyriđin-2-yl)metylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-piperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)-N-(pyriđin-2-yl)metansulfonamit



^{1}H NMR (400 MHz, *metanol-d$_4$*) □ ppm -0,75 (s, br, 1H), 0,00 (s, br, 1H), 0,45 (s, br, 1H), 0,60 (s, br, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,94-2,03 (m, 3H), 2,83-2,95 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,12 (s, br, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,87 (s, br, 1H), 4,78 (s, br, 1H), 4,94 (s, br, 1H), 5,39-5,50 (m, 2H), 6,11 (m, 1H), 6,83 (s, br, 1H), 6,94 (s, br, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,39 (s, br, 1H), 7,50 (s, br, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 8,14 (s, br, 1H).

Phổ khối (ESI) m/z = 612,2 (M+1).

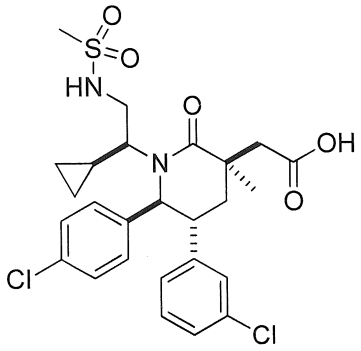
Bước B: Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-(pyriđin-2-yl)metylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, *metanol-d4*) □ ppm -0,75 (s, br, 1H), 0,00 (s, br, 1H), 0,47 (s, br, 1H), 0,60 (s, br, 1H), 1,68 (s, 3H), 2,02 (s, br, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,94 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,19 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3,19 (s, br, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,99 (s, br, 1H), 4,79 (s, br, 1H), 4,93 (s, br, 1H), 6,92 (s, br, 2H), 7,00 (s, br, 1H), 7,15 (s, br, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,51 (s, br, 3H), 7,87 (s, br, 1H), 8,03 (d, *J*=4 Hz, 1H), 8,15 (s, br, 1H).

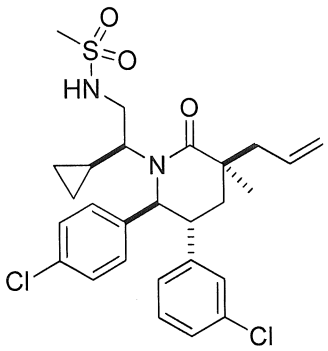
Phổ khối (ESI) m/z = 630,1 (M+1).

Ví dụ 289

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(metylsu-lfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-piperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)metansulfonamit



^{1}H NMR (400 MHz, *metanol-d$_4$*) □ ppm -0,87 (s, br, 1H), -0,24 (m, 1H), 0,22 (m, 1H), 0,38 (m, 1H), 0,90 (m, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,58 (m, 2H), 1,84 (dd, *J*=4, 12 Hz, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,27 (t, *J*=16 Hz, 1H), 2,63 (dd, *J*=8, 16 Hz, 1H), 2,70 (dd, *J*=8, 16 Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 3,13 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 2,42 (s, br, 1H), 5,17-5,27 (m, 2H), 5,92 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,14 (m, 3H), 7,27 (m, 2H).

Phổ khối (ESI) m/z = 535,2 (M+1).

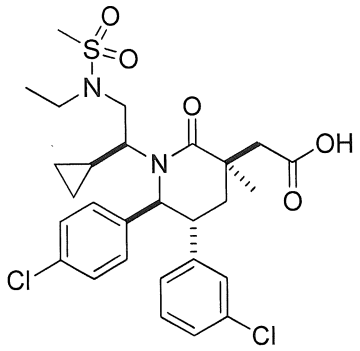
Bước B: Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(metylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, *metanol-d$_4$*) □ ppm -1,07 (s, br, 1H), -0,45 (s, br, 1H), 0,01 (s, br, 1H), 0,13 (m, br, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,33 (s, br, 1H), 1,89 (dd, *J*=4, 12 Hz, 1H), 2,11 (t, *J*=12 Hz, 1H), 2,15 (s, br, 1H), 2,45 (d, *J*=16 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,76 (d, *J*=16 Hz, 1H), 2,89 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 4,67 (d, 1H), 6,79 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,93 (m, 3H), 7,04 (s, br, 2H).

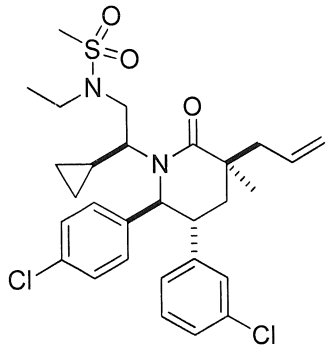
Phổ khối (ESI) m/z = 553,2 (M+1).

Ví dụ 290

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-etylmetylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)-N-etylmetansulfonamit



Natri hyđrua (16,06mg, 0,401mmol) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào dung dịch chứa N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)metansulfonamit (theo Ví dụ 289, Bước A, 86mg, 0,161mmol) trong DMF (1,5ml) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Iođoetan (0,058ml, 0,723mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước và dung dịch NaCl bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4 và sau đó được cô. Chất thô được sử dụng cho bước tiếp theo.

Phổ khối (ESI) m/z = 563,2 (M+1).

Bước B: Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-etylmetylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

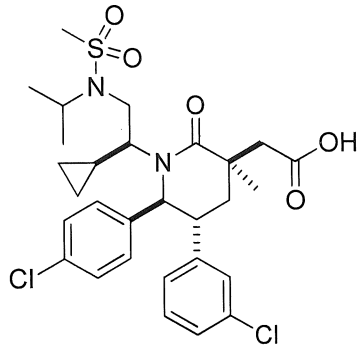
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng quy trình tương tự như quy trình theo Ví dụ 272, Bước B.

^{1}H NMR (400 MHz, *metanol-d$_4$*) □ ppm -0,67 (s, br, 1H), -0,27 (s, br, 1H), 0,30 (s, br, 1H), 0,40 (s, br, 1H), 1,18 (t, *J*=8 Hz, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,71 (s, br, 1H), 2,07 (dd, *J*=4, 12 Hz, 1H), 2,24 (s, br, 1H), 2,36 (t, *J*=12 Hz, 1H), 2,68 (d, *J*=16 Hz, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,96 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3,25 (s, br, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 4,28 (s, br, 1H), 4,81 (s, br, 1H), 6,98 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,14 (m, 3H), 7,27 (s, br, 2H).

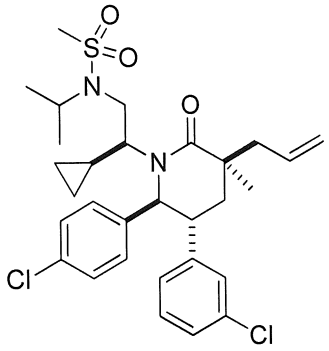
Phổ khối (ESI) m/z = 581,2 (M+1).

Ví dụ 291

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-isopropylmetylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)-N-isopropylmetansulfonamit



Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ cho Ví dụ 290, Bước A.

Phổ khối (ESI) m/z = 577,2 (M+1).

Bước B: Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-isopropylmetylsulfonamiđo)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ cho Ví dụ 272 Bước B.

^{1}H NMR (400 MHz, *metanol-d$_4$*) □ ppm -0,43 (s, br, 1H), 0,00 (s, br, 1H), 0,51 (s, br, 1H), 0,62 (s, br, 1H), 1,36 (s, br, 3H), 1,45 (s, br, 3H), 1,62 (s, br, 3H), 1,97 (s, br, 1H), 2,24 (d, br, 1H), 2,54 (d, br, 2H), 2,90 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3,12 (s, br, 3H), 3,16 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3,42 (s, br, 1H), 3,59 (m, 1H), 4,17 (s, br, 1H), 4,42 (s, br, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,47 (s, br, 2H).

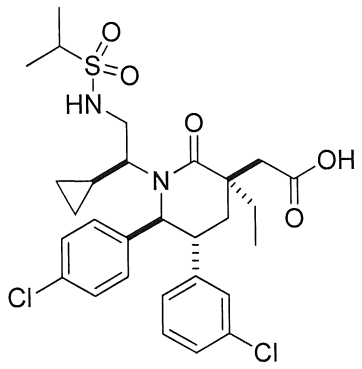
Phổ khối (ESI) m/z = 595,2 (M+1).

Các hợp chất theo các Ví dụ 292 đến 294 được điều chế bằng cách áp dụng quy trình tương tự như quy trình đã được bộc lộ cho Ví dụ 272 bắt đầu với (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-hyđroxyetyl)-3-etylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 253, Bước C).

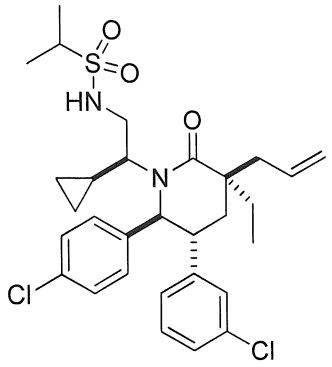
Ví dụ	**Chất phản ứng được sử dụng**	**Nguồn hoặc CAS#**
292	propan-2-sulfonamit	[81363-76-0]
293	xyclobutansulfonamit	Ví dụ 271G
294	xyclopentansulfonamit	[73945-39-8]

Ví dụ 292

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(1-metyletylsulfonamiđo)etyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-2-oxo-piperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)propan-2-sulfonamit



^{1}H NMR (400 MHz, *metanol-d$_4$*) □ ppm -0,32 (s, br, 1H), 0,01 (s, br, 1H), 0,36 (d, br, 2H), 0,71 (t, *J*=8 Hz, 3H), 0,78 (m, 1H), 1,17 (m, 6H), 1,32 (m, 1H), 1,58 (dd, *J*=4, 12,Hz, 1H), 1,70-1,79 (m, 1H), 2,03 (t, *J*=12 Hz, 1H), 2,37 (dd, *J*=4, 12 Hz, 1H), 2,47 (dd, *J*=4, 12 Hz, 1H), 2,86 (s, br, 1H), 2,93 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 4,59 (d, *J*=12 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 5,00 (d, *J*=8 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 5,72 (m, 1H), 6,56 (d, *J*=8 Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,89-6,97 (m, 3H), 6,98 (s, br, 2H).

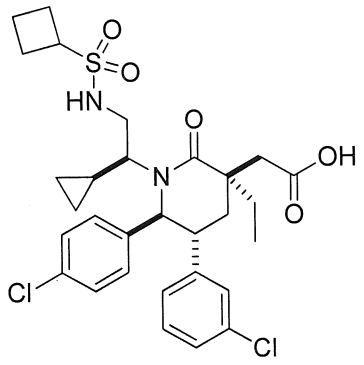
Phổ khối (ESI) m/z = 577,2 (M+1).

Bước B: Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(1-metyletylsulfonamiđo)etyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

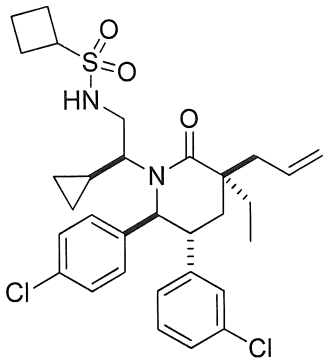
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d$_1$*) □ ppm -0,47 (s, br, 1H), 0,00 (s, br, 1H), 0,41 (s, br, 1H), 0,48 (s, br, 1H), 0,97 (t, *J*=8 Hz, 3H), 1,32 (m, 7H), 1,80 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 2,38 (t, *J*=12 Hz, 3H), 2,64 (d, *J*=16 Hz, 1H), 2,70 (s, br, 1H), 2,91 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3,01 (s, br, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,53 (s, br, 1H), 4,94 (s, br, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,17 (m, 3H), 7,25 (s, br, 2H). Phổ khối (ESI) m/z = 595,2 (M+1).

Ví dụ 293

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-(xyclobutansulfonamiđo)-1-xyclopropyletyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-2-oxo-piperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)xyclobutansulfonamit



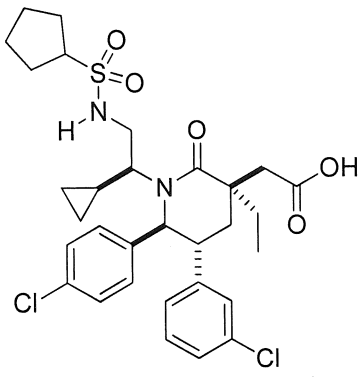
Phổ khối (ESI) m/z = 589,2 (M+1).

Bước B: Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-(xyclobutan-sulfonamiđo)-1-xyclopropyletyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

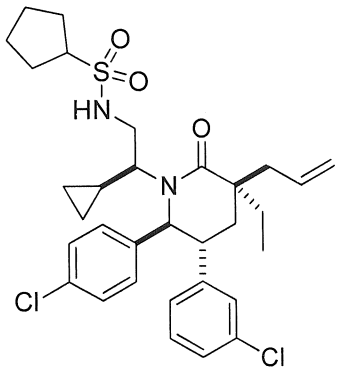
^{1}H NMR (400 MHz, *metanol-d$_4$*) □ ppm -0,48 (s, br, 1H), -0,01 (s, br, 1H), 0,40 (s, br, 1H), 0,48 (s, br, 1H), 0,97 (t, *J*=8 Hz, 3H), 1,33 (s, br, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,94-2,05 (m, 4H), 2,34 (m, 2H), 2,37 (m, 3H), 2,64 (d, *J*=12 Hz, 1H), 2,72 (s, br, 1H), 2,91 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3,00 (s, br, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 4,92 (s, br, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,05 (s, br, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,25 (s, br, 2H). Phổ khối (ESI) m/z = 607,0 (M+1).

Ví dụ 294

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-(xyclopentansulfonamiđo)-1-xyclopropyletyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-2-oxo-piperiđin-1-yl)-2-xyclopropyletyl)xyclopentansulfonamit



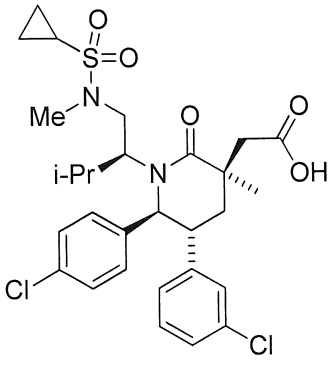
^{1}H NMR (400 MHz, *metanol-d_4*) □ ppm -0,32 (s, br, 1H), 0,00 (s, br, 1H), 0,36 (s, br, 1H), 0,38 (s, br, 1H), 0,71 (t, *J*=8 Hz, 3H), 0,78 (m, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,44 (m, 2H), 1,58 (m, 3H), 1,80 (m, 6H), 2,03 (t, *J*=12 Hz, 1H), 2,36 (dd, *J*=8 Hz, 16, 1H), 2,46 (dd, *J*=8, 16 Hz, 1H), 2,85 (s, br, 2H), 3,01 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 4,59 (d, *J*=12 Hz, 1H), 4,97 (s, 1H), 5,00 (d, *J*=4 Hz, 1H), 5,32 (s, br, 1H), 5,72 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,91 (m, 3H), 6,98 (s, br, 2H). Phổ khối (ESI) m/z = 603,3 (M+1).

Bước B: Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-(xyclopentan-sulfonamiđo)-1-xyclopropyletyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

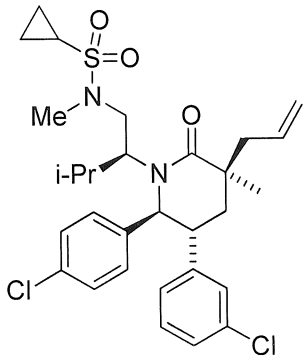
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d_1*) □ ppm -0,47 (s, br, 1H), 0,01 (s, br, 1H), 0,41 (s, br, 1H), 0,48 (s, br, 1H), 0,96 (t, *J*=12 Hz, 3H), 1,42 (s, br, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,71 (m, 3H), 1,96 (m, 6H), 2,37 (t, *J*=12 Hz, 1H), 2,64 (d, *J*=16 Hz, 1H), 2,71 (s, br, 1H), 2,91 (d, *J*=16 Hz, 1H), 2,97 (s, br, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 4,93 (s, br, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,14 (m, 3H), 7,25 (s, br, 2H). Phổ khối (ESI) m/z = 621,1 (M+1).

VÍ DỤ 295

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-3-metyl-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-piperiđin-1-yl)-3-metylbutyl)-N-metylxyclopropansulfonamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxy-3-metylbutan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 261, Bước H, 109mg, 0,237mmol) và N-metylxyclopropansulfonamit (WO2005/108358, 120mg, 0,888mmol) bằng cách áp dụng quy trình chung đã được bộc lộ trong Bước A của Ví dụ 272 và tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silic đioxit rửa giải bằng etyl axetat trong hexan. Sản phẩm thu được ở dạng bọt màu be (113,5mg, 83%). LCMS (ESI): m/z = 577,2 (M+H).

Bước B: Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-3-metyl-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

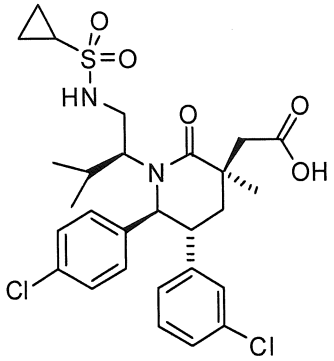
Hỗn hợp gồm N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)-3-metylbutyl)-N-metylxyclopropansulfonamit (theo Ví dụ 295, Bước A, 112,5mg, 0,195mmol), natri periođat (170mg, 0,795mmol), và ruteni(III) clorua hyđrat (6mg, 0,023mmol) trong axetonitril (1,0ml), cacbon tetraclorua (1,0ml), và nước (1,5ml) được khuấy mạnh ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng dung dịch nước axit xitric (10% trọng lượng), được pha loãng trong etyl axetat, và lọc qua đệm Celite® (do J.T. Baker, Phillipsberg, NJ cung cấp, điatomit). Dịch lọc được phân bố giữa dung dịch nước HCl 2M và etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô trong chân không đến cặn mà được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế (cột C_{18} OBD 10µm điều chế Sunfire™, 30 X 150mm, do Waters, Milford, MA cung cấp) rửa giải bằng građien 50% đến 100% axetonitril trong nước (0,1% axit trifloaxetic trong cả hai dung môi). Các phân đoạn

sắc ký chứa sản phẩm được cất các chất bay hơi, được hòa tan lại trong thể tích tối thiểu axetonitril và nước, làm đông lạnh, và sấy khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra sản phẩm ở dạng rắn màu trắng.

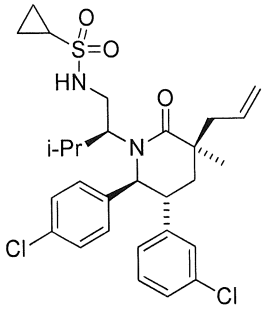
^{1}H NMR (500 MHz, *metanol-d4*) □□ppm 0,63 (d, *J* = 6,60 Hz, 3 H), 0,69 (s, 3 H), 0,95 - 1,22 (m, 4 H), 1,40 (s, 3 H), 2,07 (dd, *J* = 13,7, 3,2 Hz, 1 H), 2,23 (dquin, *J* = 9,5, 6,7 Hz, 1 H), 2,38 (t, *J* = 13,7 Hz, 1 H), 2,51 - 2,60 (m, 1 H), 2,60 - 2,71 (m, 2 H), 2,87 - 2,96 (m, 4 H), 3,01 (d, *J* = 13,5 Hz, 1 H), 3,48 (ddd, *J* = 13,8, 11,0, 3,1 Hz, 1 H), 4,13 - 4,40 (m, 1 H), 4,97 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 6,98 - 7,06 (m, 2 H), 7,07 - 7,16 (m, 2 H), 7,29 (br s, 4 H). LCMS (ESI): m/z = 595,2 (M+H).

VÍ DỤ 296

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(xyclopropansulfonamiđo)-3-metylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic.



Bước A. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-piperiđin-1-yl)-3-metylbutyl)xyclopropansulfonamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng xyclopropansulf-onamit (101mg, 0,834mmol) theo quy trình đã được bộc lộ trong Bước A của Ví dụ 272 và tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silic đioxit rửa giải bằng gradien etyl axetat trong hexan. Sản phẩm thu được ở dạng rắn. LCMS (ESI): m/z = 563,2 (M+H).

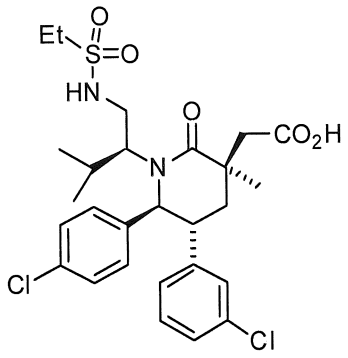
Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(xyclopropan-sulfonamiđo)-3-metylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic.

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình chung đã được bộc lộ trong bước B của Ví dụ 295. Sản phẩm thu được ở dạng bột màu trắng đục.

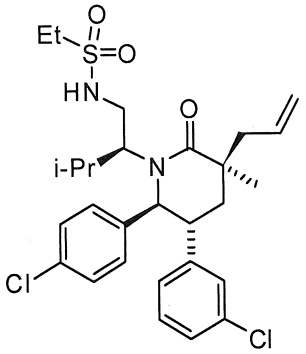
^{1}H NMR (500 MHz, *metanol-d*$_4$) □ ppm 0,59 (d, *J* = 6,9 Hz, 3 H), 0,63 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H), 0,95 - 1,10 (m, 3 H), 1,10 - 1,18 (m, 1 H), 1,42 (s, 3 H), 2,09 (dd, *J* = 13,7, 3,2 Hz, 1 H), 2,14 - 2,24 (m, 1 H), 2,38 (t, *J* = 13,7 Hz, 1 H), 2,52 - 2,61 (m, 1 H), 2,62 - 2,80 (m, 2 H), 3,01 (d, *J* = 13,5 Hz, 1 H), 3,21 (dd, *J* = 14,1, 2,1 Hz, 1 H), 3,51 (ddd, *J* = 13,6, 11,2, 3,1 Hz, 1 H), 3,83 (br s, 1 H), 5,07 (d, *J* = 11,25 Hz, 1 H), 7,04 (d, *J* = 7,34 Hz, 1 H), 7,07 - 7,63 (m, 7 H). LCMS (ESI): m/z = 581,2 (M+H).

VÍ DỤ 297

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(etylsulfonamiđo)-3-metylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-piperiđin-1-yl)-3-metylbutyl)etansulfonamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ etansulfonamit (76mg, 0,696mmol; Allichem) theo quy trình chung đã được bộc lộ trong Bước A của Ví dụ 295, và tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng građien etyl

axetat trong hexan. Sản phẩm thu được với hiệu suất 89%. LCMS (ESI) m/z = 551,2 (M+H).

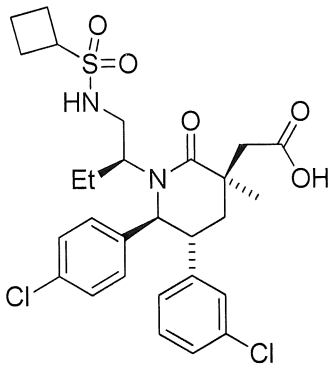
Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(etylsulfonamiđo)-3-metylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic.

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách áp dụng quy trình đã được bộc lộ trong Bước B của Ví dụ 295 an thu được ở dạng rắn màu trắng (hiệu suất 56%).

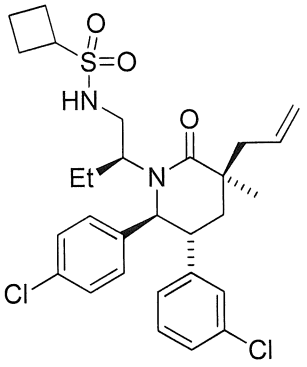
^{1}H NMR (500 MHz, *metanol-d4*) □ ppm 0,59 (d, *J* = 6,9 Hz, 3 H), 0,62 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 1,36 (t, *J* = 7,5 Hz, 3 H), 1,42 (s, 3 H), 2,09 (d, *J* = 10,5 Hz, 1 H), 2,14 - 2,23 (m, 1 H), 2,34 - 2,47 (m, 1 H), 2,64 (s, 0 H), 2,70 (br. s., 1 H), 3,02 (d, *J* = 13,2 Hz, 1 H), 3,06 - 3,20 (m, 3 H), 3,53 (ddd, *J* = 13,8, 11,1, 3,1 Hz, 1 H), 3,79 (br. s., 1 H), 5,10 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 7,03 - 7,08 (m, 1 H), 7,09 - 7,17 (m, 3 H), 7,17 - 7,87 (m, 4 H). LCMS (ESI): m/z = 569,2 (M+H).

Ví dụ 298

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(xyclobutansulfonamiđ-o)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-piperiđin-1-yl)butyl)xyclobutansulfonamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 91, Bước B, 250mg, 0,560mmol) và xyclobutansulfonamit (theo Ví dụ 271G, 256mg, 1,894mmol) bằng cách áp dụng quy trình chung đã được bộc lộ trong Bước A của Ví dụ 272, mặc dù với bể dầu được đun nóng ở 40°C. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng građien EtOAc trong hexan. Sản phẩm thu được ở dạng bột màu trắng (220mg,70%). LCMS (ESI): m/z = 563,2 (M+H).

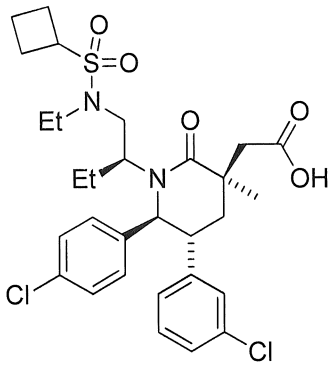
Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(xyclobutansulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic.

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)xyclobutansulfonamit (theo Ví dụ 298, Bước A, 50mg, 0,089mmol) theo quy trình chung đã được bộc lộ trong Bước B của Ví dụ 295. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế sắc ký (cột C_{18} OBD 10µm điều chế Sunfire™, 30 X 150mm, do Waters, Milford, MA cung cấp) rửa giải bằng građien 50% đến 95% axetonitril trong nước (0,1% axit trifloaxetic trong cả hai dung môi) để tạo ra bột màu trắng.

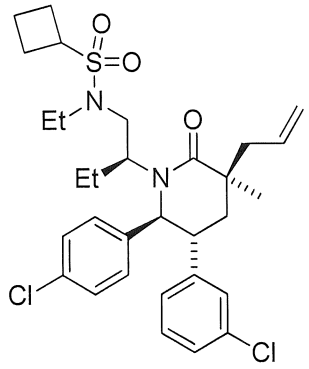
^{1}H NMR (500 MHz, *metanol-d*$_4$) □ ppm 0,44 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H), 1,42 (s, 3 H), 1,50 - 1,63 (m, 1 H), 1,73 - 1,88 (m, 1 H), 1,94 - 2,14 (m, 3 H), 2,20 - 2,53 (m, 5 H), 2,62 (s, 1 H), 2,80 (t, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 2,87 - 3,01 (m, 2 H), 3,32 - 3,39 (m, 1 H), 3,80 (dd, *J* = 13,9, 10,0 Hz, 1 H), 3,92 (quin, *J* = 8,25 Hz, 1 H), 4,93 (d, *J* = 11,00 Hz, 1 H), 7,03 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 7,11 - 7,22 (m, 4 H), 7,26 (d, *J* = 7,6 Hz, 2 H). LCMS (ESI): m/z = 581,2 (M+H).

Ví dụ 299

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(N-etylxyclobutansulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-piperiđin-1-yl)butyl)-N-etylxyclobutansulfonamit



Theo phương pháp nêu trong Ví dụ 290, Bước A, N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)xyclobutansulfonamit (theo Ví dụ 298, Bước A) được xử lý bằng etyl iođua để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bọt màu trắng. LCMS (ESI) m/z = 591,2 (M+H).

Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(N-etylxyclob-utansulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic.

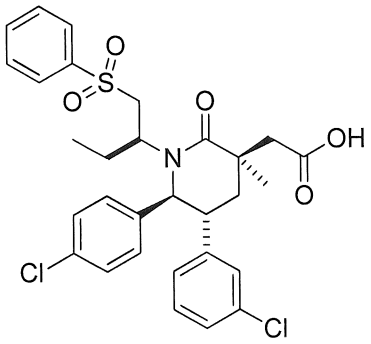
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)-N-etylxyclobutansulf-onamit (theo Ví dụ 299, Bước A) theo quy trình chung đã được bộc lộ trong Bước B của Ví dụ 295 và thu được ở dạng rắn màu trắng mịn.

^{1}H NMR (500 MHz, *metanol-d$_4$*) □ ppm 0,50 (t, *J* = 7,21 Hz, 3 H), 1,05 - 1,13 (m, 3 H), 1,43 (s, 3 H), 1,54 - 1,67 (m, 1 H), 1,88 (dquin, *J* = 15,2, 7,5 Hz, 1 H), 1,93 - 2,12 (m, 3 H), 2,22 - 2,36 (m, 2 H), 2,37 - 2,59 (m, 3 H), 2,64 (d, *J* = 13,20 Hz, 1 H), 2,70 - 2,99 (m, 3 H), 3,17 (dq, *J* = 14,6 , 7,2 Hz, 1 H), 3,33 - 3,43 (m, 1 H), 3,96 (quin, *J* =

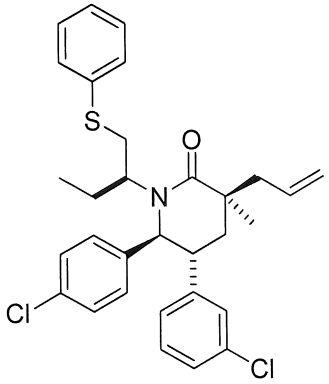
8,4 Hz, 1 H), 4,06 - 4,33 (m, 1 H), 4,83 (m, 1 H), 7,02 (d, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 7,08 - 7,21 (m, 3 H), 7,27 (br. s., 3 H). LCMS (ESI): m/z = 609,2 (M+H).

VÍ DỤ 300

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(phenylsulfonyl)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic



Bước A. (3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(phenylthio)butan-2-yl)piperiđin-2-on



Xyanometylentributylphosphoran (324ul, 1,21mmol) và benzenthiol (121□l 1,21mmol) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (180mg, 0,403mmol; Ví dụ 91, Bước B) trong 2ml toluen. Hỗn hợp này được làm tăng nhiệt độ đến 110°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội, được tôi (dung dịch nước NH_4Cl bão hòa), chiết (2×EtOAc), và rửa bằng nước muối. Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký trên silicagel (4g SiO_2, 10%, 20%, 40% EtOAc/hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

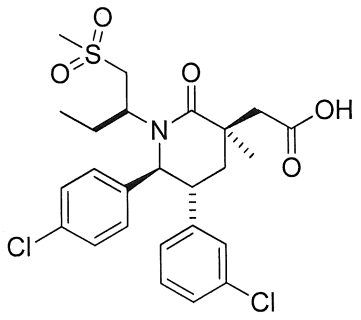
Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(phenylsulfonyl)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(phenylthio)butan-2-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 300, Bước A) theo quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 71, Bước F. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột C_{18} 5□m điều chế Gemini™; do Phenomenex, Torrance, CA cung cấp; MeCN trong nước với 0,1% TFA, građien rửa giải) để tạo ra chất rắn màu trắng.

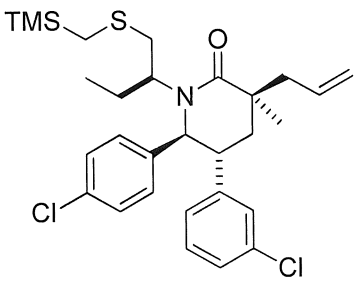
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,37 (t, J = 8 Hz, 3 H), 1,46 (m, 1 H), 1,58 (s, 3 H), 1,94 (dd, J= 12, 4 Hz, 1 H), 2,08 (m, 1 H), 2,50 (t, J= 16 Hz, 1 H), 2,79 (d, J = 16 Hz, 1 H), 2,88 (dd, J = 16 Hz, 1 H), 3,05 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3,15 (m, 1 H), 3,41 (m, 1 H), 4,24 (dd, J =16, 12 Hz, 1 H), 5,04 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 7,14 (m, 4 H), 7,27(m, 2 H), 7,61 (m, 2 H), 7,71 (m, 1 H), 7,93 (d, J= 8 Hz, 2 H); Phổ khối (ESI) 588,1 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 301

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(metylsulfonyl)-butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



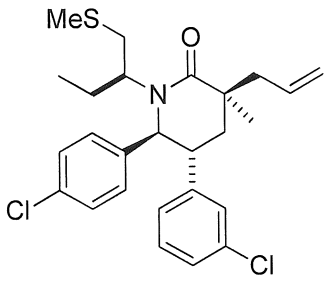
Bước A. (3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(((trimetylsilyl)metyl)thio)butan-2-yl)piperiđin-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo

Ví dụ 91, Bước B) theo quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 300, Bước A, thay thế benzenthiol bằng lượng thích hợp (trimetylsilyl)metanthiol.

Bước B. (3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(metylthio)butan-2-yl)piperiđin-2-on



(3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(((trimetylsilyl)metyl)thio)butan-2-yl)piperiđin-2-on (60mg, 0,118mmol, Ví dụ 301, Bước A) được hòa tan trong dung dịch tetrabutylamoni florua 1M trong tetrahyđrofuran (3,5ml, 3,5mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch thu được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Sau khoảng thời gian đó, các chất bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (4g SiO_2, 10%, 20%, 40% EtOAc/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước C. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(metylsulfonyl)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(metylthio)butan-2-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 301, Bước B) to theo quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 71, Bước F.

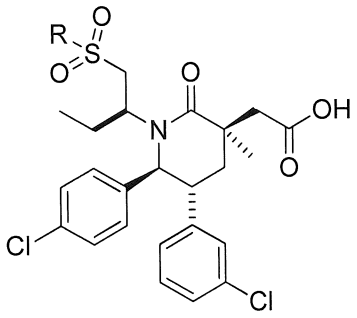
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,42 (t, J = 8,0 Hz, 3 H), 1,45 (m, 1 H), 1,48 (s, 3 H), 1,90 (d, J = 12 Hz, 1 H), 2,14 (m, 1 H), 2,37 (t, J = 16,0 Hz, 1 H), 2,76 (d, J= 16 Hz, 1 H), 2,90 (d, J = 12 Hz, 1 H), 2,97 (m, 1 H), 2,99 (s, 3 H), 3,13 (m, 1 H), 3,37 (m, 1 H), 4,24 (m, 1 H), 4,90 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,84 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 7,12 (m, 4 H), 7,27 (m, 2 H); Phổ khối (ESI) 526,0 $[M + H]^+$.

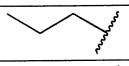
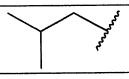
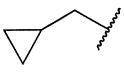
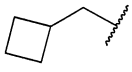
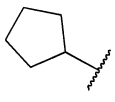
Các hợp chất theo các Ví dụ 302 đến 311 cũng được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 91, Bước B) theo các quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong

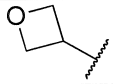
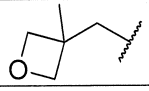
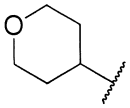
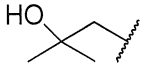
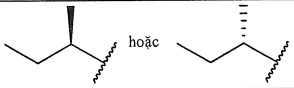
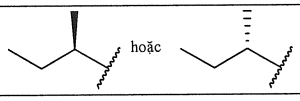
Ví dụ 300, thay thế benzenthiol bằng lượng thích hợp thiol. Các thiol cần thiết có bán trên thị trường, điều chế được theo phương pháp đã được bộc lộ trong bảng dưới đây hoặc điều chế được theo quy trình chung dưới đây từ rượu tương ứng.

Quy trình thiol chung

Metansulfonyl clorua (1 đương lượng) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa rượu tương ứng 0,5M và trietylamin (1 đương lượng) trong điclometan. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu này được hòa tan trong DMF để tạo ra dung dịch mesylat 0,5M. Natri hyđrosulfua (1,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch này. Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở 45°C. Sau đó, hỗn hợp này được phân bố giữa ete/nước, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Thiol thô thu được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.



Ví dụ	R	Chất phản ứng được sử dụng
302		1-propanthiol
303		2-metyl-1-propanthiol
304		xyclopropylmetanthiol; được điều chế từ bromometylxyclopropan theo quy trình đã được bộc lộ trong patent Mỹ số 3975429.
305		xyclobutylmetanthiol; được điều chế từ bromometylxyclobutan theo quy trình tương tự quy trình đã được bộc lộ cho việc điều chế xyclopropylmetanthiol trong patent Mỹ số 3975429.
306		xyclopentanthiol; được điều chế từ bromoxyclopentan theo quy trình tương tự quy trình đã được bộc lộ cho việc điều chế xyclopropylmetanthiol trong patent Mỹ số 3975429.

307		oxetan-3-ylmetanthiol
308		được điều chế theo quy trình chung nêu trên
309		được điều chế theo quy trình chung nêu trên
310		được điều chế theo quy trình chung nêu trên
311		butan-2-thiol
312		butan-2-thiol

VÍ DỤ 302

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-(propylsulfonyl)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 7,23 - 7,27 (2 H, m), 7,01 - 7,21 (4 H, m), 6,93 - 7,00 (1 H, m), 6,84 (1 H, dt, *J*=7,1, 1,6 Hz), 4,93 (1 H, d, *J*=10,8 Hz), 4,05 - 4,20 (1 H, m), 3,33 (1 H, t, *J*=10,1 Hz), 3,12 (1 H, ddd, *J*=13,7, 10,9, 2,6 Hz), 2,95 - 3,04 (3 H, m), 2,71 - 2,85 (2 H, m), 2,38 (1 H, t, *J*=13,8 Hz), 2,14 (1 H, ddd, *J*=14,3, 9,9, 7,3 Hz), 1,86 - 1,98 (3 H, m), 1,49 (3 H, s), 1,39 - 1,48 (1 H, m), 1,13 (3 H, t, *J*=7,5 Hz), 0,41 (3 H, t, *J*=7,5 Hz); Phổ khối (ESI) 554,2 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 303

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(isobutylsulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 7,27 - 7,24 (2 H, m), 7,02 - 7,20 (4 H, m), 6,93 - 7,00 (1 H, m), 6,84 (1 H, dt, *J*=7,2, 1,5 Hz), 4,93 (1 H, d, *J*=10,6 Hz), 4,15 (1 H, t, *J*=12,2 Hz), 3,33 (1 H, t, *J*=9,5 Hz), 3,13 (1 H, ddd, *J*=13,6, 10,9, 2,6 Hz), 2,84 - 3,03 (3 H, m), 2,66 - 2,83 (2 H, m), 2,33 - 2,47 (2 H, m), 2,12 (1 H, ddd, *J*=14,3, 9,9, 7,3 Hz), 1,90 (1 H, dd, *J*=13,7, 2,7 Hz), 1,48 (3 H, s), 1,40 - 1,47 (1 H, m), 1,17 (3 H, d, *J*=6,8 Hz), 1,15 (3 H, d, *J*=6,8 Hz) 0,41 (3 H, t, *J*=7,5 Hz); Phổ khối (ESI) 568,2 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 304

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 7,23 - 7,27 (2 H, m), 7,00 - 7,22 (4 H, m), 6,94 - 6,98 (1 H, m), 6,85 (1 H, dt, *J*=7,1, 1,5 Hz), 4,95 (1 H, d, *J*=10,8 Hz), 4,17 (1 H, t, *J*=12,1 Hz), 3,35 (1 H, t, *J*=9,7 Hz), 3,13 (1 H, ddd, *J*=13,6, 10,9, 2,7 Hz), 2,83 - 3,07 (4 H, m), 2,77 (1 H, d, *J*=14,9 Hz), 2,39 (1 H, t, *J*=13,8 Hz), 2,07 - 2,22 (1 H, m), 1,91 (1 H, dd, *J*=13,9, 2,7 Hz), 1,48 (3 H, s), 1,40 - 1,47 (1 H, m), 1,12 - 1,25 (1 H, m), 0,75 - 0,85 (2 H, m), 0,37 - 0,48 (5 H, m); Phổ khối (ESI) 566,2 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 305

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-((xyclobutylmetyl)sulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 7,22 - 7,27 (2 H, m), 6,99 - 7,20 (4 H, m), 6,93 - 6,98 (1 H, m), 6,84 (1 H, dt, *J*=7,2, 1,4 Hz), 4,91 (1 H, d, *J*=10,8 Hz), 4,09 (1 H, t, *J*=12,2 Hz), 3,31 (1 H, t, *J*=10,1 Hz), 3,05 - 3,18 (3 H, m), 2,84 - 3,02 (2 H, m), 2,67 - 2,82 (2 H, m), 2,36 (1 H, t, *J*=13,8 Hz), 2,20 - 2,31 (2 H, m), 2,01 - 2,18 (2 H, m), 1,82 - 1,97 (4 H, m), 1,47 (3 H, s), 1,38 - 1,46 (1 H, m), 0,40 (3 H, t, *J*=7,5 Hz); Phổ khối (ESI) 580,2 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 306

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(xyclopentylsulfonyl)-butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ ppm 0,40 (t, J = 8,0 Hz, 3 H), 1,46 (m, 1 H), 1,49 (s, 3 H), 1,70 (m, 2 H), 1,80-1,95 (m, 3 H), 2,09 (m, 5 H), 2,40 (t, J = 12 Hz, 1 H), 2,76 (d, J = 16,0 Hz, 2 H), 3,00 (d, J =16 Hz, 1 H), 3,12 (m, 1 H), 3,36 (m, 2 H), 4,10 (t, J =12 Hz, 1 H), 4,97 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,85 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 7,12 (m, 4 H), 7,25 (m, 2 H); Phổ khối (ESI) 580,1 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 307

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(oxetan-3-ylsulfonyl)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) □ ppm 0,39 (t, *J*=7,63 Hz, 3 H) 1,34 - 1,43 (m, 3 H) 1,46 - 1,63 (m, 1 H) 2,02 - 2,10 (m, 2 H) 2,29 (t, *J*=13,69 Hz, 1 H) 2,61 (d, *J*=13,69

Hz, 1 H) 2,95 (d, *J*=13,69 Hz, 1 H) 2,98 - 3,07 (m, 1 H) 3,41 (ddd, *J*=13,60, 10,96, 2,84 Hz, 1 H) 3,94 - 4,20 (m, 1 H) 4,55 - 4,76 (m, 1 H) 4,87 - 4,93 (m, 4 H) 4,94 - 5,01 (m, 2 H) 6,97 (dt, *J*=6,65, 1,76 Hz, 1 H) 7,00 - 7,07 (m, 1 H) 7,07 - 7,22 (m, 3 H) 7,28 (br s,3 H); Phổ khối (ESI) m/z = 568 (M+1).

VÍ DỤ 308

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(((3-metyloxetan-3-yl)metyl)sulfonyl)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

1H NMR (500 MHz, CD_3OD) □ ppm -1,06 (br s,1 H)-0,21 (br s,1 H) 0,23 (br s,1 H) 0,37 (br s,1 H) 1,22 - 1,30 (m, 3 H) 1,38 - 1,45 (m, 3 H) 1,70 - 1,77 (m, 3 H) 1,99 - 2,09 (m, 1 H) 2,31 (t, J=13,69 Hz, 1 H) 2,65 - 2,73 (m, 1 H) 2,95 - 3,03 (m, 1 H) 3,39 - 3,49 (m, 1 H) 3,59 - 3,66 (m, 1 H) 3,66 - 3,73 (m, 1 H) 4,07 - 4,16 (m, 2 H) 4,40 - 4,45 (m, 2 H) 4,80 (d, J=6,11 Hz, 2 H) 4,91 (d, J=10,76 Hz, 2 H) 6,94 - 7,00 (m, 1 H) 7,06 (s, 1 H) 7,08 - 7,22 (m, 3 H) 7,32 (br s,3 H); Phổ khối (ESI) m/z = 608 (M+1).

VÍ DỤ 309

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)sulfonyl)butan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) □ ppm 0,41 (t, *J*=7,53 Hz, 3 H) 1,26 (t, *J*=7,14 Hz, 2 H) 1,39 (s, 3 H) 1,87 (dd, *J*=12,52, 4,50 Hz, 2 H) 2,04 - 2,16 (m, 4 H) 2,28 (t, *J*=13,69 Hz, 1 H) 2,61 (d, *J*=13,69 Hz, 1 H) 2,96 (d, *J*=13,69 Hz, 1 H) 3,34 - 3,58 (m, 4 H) 3,98 - 4,26 (m, 4 H) 4,98 (d, *J*=10,96 Hz, 1 H) 6,97 (dt, *J*=6,55, 1,81 Hz, 1 H) 7,04 (s, 1 H) 7,09 - 7,22 (m, 3 H) 7,30 (br s,3 H); Phổ khối (ESI) m/z = 596 (M+1).

VÍ DỤ 310

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-((2-hyđroxy-2-metylpropyl)sulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) □ ppm 0,38 (t, *J*=7,43 Hz, 3 H) 1,17 - 1,27 (m, 2 H) 1,38 (s, 3 H) 1,44 (s, 6 H) 1,46 - 1,56 (m, 1 H) 2,01 - 2,12 (m, 2 H) 2,26 (t, *J*=13,69 Hz, 1 H) 2,50 - 2,66 (m, 1 H) 2,94 (d, *J*=13,50 Hz, 1 H) 3,33 - 3,46 (m, 3 H) 4,19 (dd, *J*=13,99, 11,05 Hz, 1 H) 4,97 (d, *J*=10,76 Hz, 1 H) 6,85 - 6,99 (m, 1 H) 7,03 (s, 1 H) 7,08 - 7,18 (m, 3 H) 7,26 (br s,3 H); Phổ khối (ESI) m/z = 584 (M+1).

VÍ DỤ 311

Axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-((R)-sec-butylsulfonyl)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-((S)-sec-butylsulfonyl)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột C_{18} 5mm điều chế Gemini™; do Phenomenex, Torrance, CA cung cấp) (phương pháp rửa giải bằng građien 50% đến 85% MeCN trong nước, khi cả hai dung môi đều chứa 0,1% TFA, 27 phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất đồng phân rửa giải nhanh hơn (t_R = 9,43 phút).

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 7,24 (d, *J* = 7,43 Hz, 2H), 7,04 - 7,15 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 6,85 (td, *J* = 1,83, 6,70 Hz, 1H), 4,96 (d, *J* = 10,56 Hz, 1H), 4,15 (ddd, *J* = 3,13, 10,81, 13,45 Hz, 1H), 3,29 (t, *J* = 10,17 Hz, 1H), 3,14 (ddd, *J* = 2,93, 10,86, 13,60 Hz, 1H), 2,77 - 2,93 (m, 2H), 2,62 - 2,74 (m, 2H), 2,38 (t, *J* = 13,79 Hz, 1H), 2,02 - 2,20 (m, 2H), 1,85 (dd, *J* = 2,84, 13,79 Hz, 1H), 1,54 - 1,66 (m, 1H), 1,37 - 1,53 (m, 7H), 1,08 (dt, *J* = 3,33, 7,43 Hz, 3H), 0,41 (t, *J* = 7,53 Hz, 3H). Phổ khối (ESI) m/z = 668,2 $[M]^+$.

VÍ DỤ 312

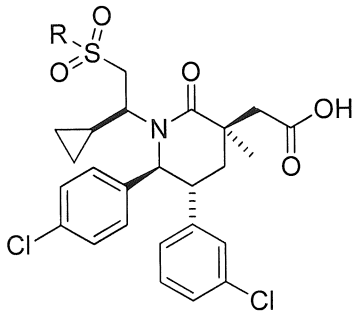
Axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-((R)-sec-butylsulfonyl)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-((S)-secbutylsulfonyl)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

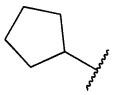
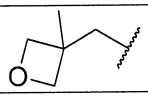
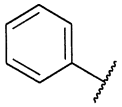
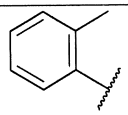
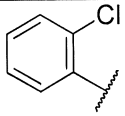
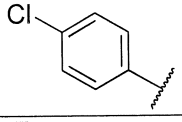
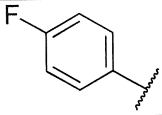
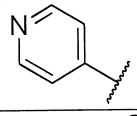
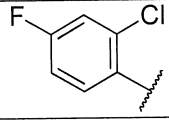
Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột C18 5mm điều chế Gemini™; do Phenomenex, Torrance, CA cung cấp) (rửa giải bằng građien 50% đến 85% MeCN trong nước, khi cả hai dung môi đều chứa 0,1% TFA) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất đồng phân rửa giải chậm hơn (t_R = 10,2 phút).

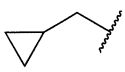
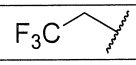
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 9,97 (t, *J* = 2,74 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,43 Hz, 2H), 7,04 - 7,15 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 6,85 (td, *J* = 1,83, 6,70 Hz, 1H), 4,96 (d, *J* = 10,56 Hz, 1H), 4,15 (ddd, *J* = 3,13, 10,81, 13,45 Hz, 1H), 3,29 (t, *J* = 10,17 Hz, 1H), 3,14 (ddd, *J* = 2,93, 10,86, 13,60 Hz, 1H), 2,77 - 2,93 (m, 2H), 2,62 - 2,74 (m, 2H), 2,38 (t, *J* = 13,79 Hz, 1H), 2,02 - 2,20 (m, 2H), 1,85 (dd, *J* = 2,84, 13,79 Hz, 1H), 1,54

- 1,66 (m, 1H), 1,37 - 1,53 (m, 7H), 1,08 (dt, J = 3,33, 7,43 Hz, 3H), 0,41 (t, J = 7,53 Hz, 3H) ; Phổ khối (ESI) m/z = 668,2 $[M]^+$.

Các hợp chất theo các Ví dụ 313 đến 323 được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-hyđroxyetyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 252, Bước A) theo các quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 300, thay thế benzenthiol bằng lượng thích hợp thiol.



Ví dụ	R	Chất phản ứng được sử dụng
313		xyclopentanthiol; được điều chế từ bromoxyclopentan theo quy trình tương tự quy trình đã được bộc lộ cho việc điều chế xyclopropylmetanthiol trong patent Mỹ số 3975429.
314		Ví dụ 308
315		benzenthiol
316		o-toluenthiol
317		2-clobenzenthiol
318		4-clobenzenthiol
319		4-flobenzenthiol
320		4-mercaptopyriđin
321		2-clo-4-flobenzenthiol (Oakwood các sản phẩm,West Columbia, SC)

322		xyclopropylmetanthiol; được chế biến từ bromometylxyclopropan theo quy trình tương tự quy trình đã được bộc lộ trong patent Mỹ số 3975429.
323		2,2,2-trifloetanthiol

VÍ DỤ 313

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-(xyclopentylsulfonyl)-1-xyclopropyletyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm -1,08 (br. s, 1 H) -0,30 (br. s, 1 H) 0,21 - 0,29 (m, 1 H) 0,33 - 0,42 (m, 1 H) 1,51 (s, 3 H) 1,65 - 1,77 (m, 2 H) 1,80 - 1,92 (m, 4 H) 2,10 (m, 4 H) 2,48 (t, *J*=13,79 Hz, 1 H) 2,75 (m, 2 H) 2,89 (dd, *J*=13,60, 2,25 Hz, 1 H) 3,09 - 3,18 (m, 2 H) 3,38 (quin, *J*=8,02 Hz, 1 H) 4,33 (m 1 H) 4,92 (d, *J*=10,56 Hz, 1 H) 6,84 - 6,90 (m, 1 H) 6,95 (s, 1 H) 7,07 - 7,17 (m, 2 H) 7,37 (m., 4 H); Phổ khối (ESI) m/z = 592 (M+1).

VÍ DỤ 314

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(((3-metyloxetan-3-yl)metyl)sulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) □ ppm -1,06 (br s,1 H) -0,21 (br s,1 H) 0,23 (br s,1 H) 0,37 (br s,1 H) 1,22 - 1,30 (m, 3 H) 1,38 - 1,45 (m, 3 H) 1,70 - 1,77 (m, 3 H) 1,99 - 2,09 (m, 1 H) 2,31 (t, *J*=13,69 Hz, 1 H) 2,65 - 2,73 (m, 1 H) 2,95 - 3,03 (m, 1 H) 3,39 - 3,49 (m, 1 H) 3,59 - 3,66 (m, 1 H) 3,66 - 3,73 (m, 1 H) 4,07 - 4,16 (m, 2 H) 4,40 - 4,45 (m, 2 H) 4,80 (d, *J*=6,11 Hz, 2 H) 4,91 (d, *J*=10,76 Hz, 2 H) 6,94 - 7,00 (m, 1 H) 7,06 (s, 1 H) 7,08 - 7,22 (m, 3 H) 7,32 (br s,3 H); Phổ khối (ESI) m/z = 608 (M+1).

VÍ DỤ 315

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(phenylsulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) □ ppm -1,12 - -1,02 (m, 1 H)-0,33 (m, 1 H) 0,19 - 0,27 (m, 1 H) 0,29 - 0,35 (m, 1 H) 1,60 (s, 3 H) 1,77 - 1,89 (m, 1 H) 1,92 (dd, *J*=13,69, 2,93 Hz, 1 H) 2,57 (t, *J*=13,94 Hz, 1 H) 2,81 (d, *J*=15,16 Hz, 2 H) 3,00 (dd, *J*=13,94, 2,45 Hz, 1 H) 3,08 - 3,25 (m, 2 H) 4,47 (t, *J*=12,35 Hz, 1 H) 5,01 (d, *J*=10,51 Hz, 1 H)

6,90 (dt, *J*=7,03, 1,62 Hz, 1 H) 6,96 - 7,02 (m, 1 H) 7,07 - 7,19 (m, 2 H) 7,20-7,30 (m, 4 H) 7,56 - 7,67 (m, 2 H) 7,67 - 7,77 (m, 1 H) 7,87 - 7,98 (m, 2 H); Phổ khối (ESI) m/z = 600 (M+1).

VÍ DỤ 316

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(o-tolylsulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 8,00 (1 H, dd, *J*=7,9, 1,1 Hz), 7,51 - 7,64 (1 H, m), 7,34 - 7,48 (3 H, m), 7,22 - 7,34 (2 H, m), 7,06 - 7,18 (3 H, m), 6,98 - 7,04 (1 H, m), 6,86 - 6,96 (1 H, m), 5,02 (1 H, d, *J*=10,8 Hz), 4,60 (1 H, t, *J*=12,4 Hz), 3,20 (1 H, ddd, *J*=13,7, 10,8, 2,7 Hz), 3,09 (1 H, d, *J*=14,9 Hz), 2,99 (1 H, dd, *J*=14,0, 2,2 Hz), 2,77 - 2,87 (2 H, m), 2,71 (3 H, s), 2,53 (1 H, t, *J*=13,8 Hz), 1,94 (1 H, dd, *J*=13,8, 2,8 Hz), 1,78 - 1,86 (1 H, m), 1,56 (3 H, s), 0,17 - 0,40 (2 H, m), -0,40 - -0,30 (1 H, m), -1,12 - -1,00 (1 H, m); Phổ khối (ESI) 614,2 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 317

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-((2-clophenyl)sulfonyl)-1-xyclopropyletyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) □ ppm -1,08 (br s,1 H) -0,27 (m, 1 H) 0,20 - 0,29 (m, 1 H) 0,31 - 0,40 (m, 1 H) 1,58 (s, 3 H) 1,82 - 1,96 (m, 2 H) 2,53 (t, *J*=13,82 Hz, 1 H) 2,77 - 2,90 (m, 2 H) 3,11 - 3,22 (m, 2 H) 3,37 (dd, *J*=13,94, 2,45 Hz, 1 H) 4,76 (t, *J*=12,23 Hz, 1 H) 4,97 (d, *J*=10,51 Hz, 1 H) 6,89 (d, *J*=7,09 Hz, 1 H) 7,00 (s, 1 H) 7,09 - 7,19 (m, 2 H) 7,27 - 7,35 (m, 4 H) 7,49 - 7,57 (m, 1 H) 7,57 - 7,68 (m, 2 H) 8,15 (dd, *J*=7,83, 1,47 Hz, 1 H); Phổ khối (ESI) m/z = 636 (M+1).

VÍ DỤ 318

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-((4-clophenyl)sulfonyl)-1-xyclopropyletyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) □ ppm -0,38 - -0,22 (m, 1 H) 0,26 (br s,1 H) 0,33 (dd, *J*=8,93, 4,52 Hz, 2 H) 1,59 (s, 3 H) 1,83 (br s,1 H) 1,96 (dd, *J*=13,82, 2,81 Hz, 1 H) 2,55 (t, *J*=13,94 Hz, 1 H) 2,84 (d, *J*=15,16 Hz, 2 H) 2,98 (dd, *J*=13,94, 2,45 Hz, 1 H) 3,11 (d, *J*=14,92 Hz, 1 H) 3,22 (ddd, *J*=13,69, 10,76, 2,93 Hz, 1 H) 4,99 (d,

J=10,51 Hz, 1 H) 6,88 - 6,96 (m, 1 H) 6,98 - 7,03 (m, 1 H) 7,09 - 7,21 (m, 2 H) 7,29 (m, 4 H) 7,56 - 7,66 (m, 2 H) 7,83 - 7,94 (m, 2 H); Phổ khối (ESI) m/z = 636 (M+1).

VÍ DỤ 319

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-((4-flophenyl)sulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) □ ppm -1,05 (br s,1 H) -0,33 (br s,1 H) 0,17 - 0,38 (m, 2 H) 1,59 (s, 3 H) 1,76 - 1,88 (m, 1 H) 1,93 (dd, *J*=13,82, 2,81 Hz, 1 H) 2,55 (t, *J*=13,82 Hz, 1 H) 2,82 (m, 2 H) 2,98 (dd, *J*=13,94, 2,45 Hz, 1 H) 3,06 - 3,28 (m, 2 H) 4,48 (t, *J*=12,10 Hz, 1 H) 4,99 (d, *J*=10,51 Hz, 1 H) 6,89 (dt, *J*=7,09, 1,59 Hz, 1 H) 6,95 - 7,04 (m, 1 H) 7,06 - 7,21 (m, 2 H) 7,21 - 7,40 (m, 6 H) 7,86 - 8,01 (m, 2 H); Phổ khối (ESI) m/z = 618 (M+1).

VÍ DỤ 320

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(pyriđin-4-ylsulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) □ ppm -1,01 (br s,1 H) -0,30 (br s,1 H) 0,28 (br s,1 H) 0,30 - 0,46 (m, 1 H) 1,58 (s, 3 H) 1,83 (br s,1 H) 1,96 (dd, *J*=13,94, 2,93 Hz, 1 H) 2,52 (t, *J*=13,94 Hz, 1 H) 2,83 (m, 2 H) 3,00 (dd, *J*=13,94, 2,45 Hz, 1 H) 3,11 (d, *J*=15,16 Hz, 1 H) 3,21 (ddd, *J*=13,69, 10,64, 2,81 Hz, 1 H) 4,55 (br s,1 H) 4,94 (d, *J*=10,51 Hz, 1 H) 6,88 (d, *J*=7,09 Hz, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,08 - 7,20 (m, 2 H) 7,20 - 7,39 (m, 4 H) 7,77 - 7,83 (m, 2 H) 8,92 - 8,99 (m, 2 H); Phổ khối (ESI) m/z = 601 (M+1).

VÍ DỤ 321

Axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-((2-clo-4-flophenyl)sulfonyl)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm -1,05 (br s, 1H), -0,29 (br s, 1H), 0,25 (br s, 1H), 0,29 - 0,44 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,84 (br s, 1H), 1,89 - 2,03 (m, 1H), 2,50 (t, *J*=13,89 Hz, 1H), 2,82 (d, *J*=14,87 Hz, 2H), 3,08 (d, *J*=14,67 Hz, 1H), 3,15 - 3,26 (m, 1H), 3,31 (d, *J*=13,69 Hz, 1H), 4,75 (br s, 1H), 4,96 (d, *J*=10,56 Hz, 1H), 6,89 (d, *J*=6,85 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,08 - 7,18 (m, 3H), 7,18 - 7,25 (m, 2H), 7,26-7,31(m,

1H), 7,33 (dd, *J*=7,92, 2,25 Hz, 2H), 8,17 (dd, *J*=8,80, 5,87 Hz, 1H); Phổ khối (ESI) m/z = 652,0 và 653,9 (M+1).

VÍ DỤ 322

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm -1,06 (m, 1 H), -0,27 (m, 1 H), 0,39 (m, 1 H), 0,43 (m, 3 H), 0,80 (m, 2 H), 1,18 (m, 1 H), 1,52 (s, 3 H), 1,85 (d, J = 12Hz, 1 H), 1,95 (m, 1H), 2,44 (t, *J* = 12 Hz, 1 H), 2,76 (d, J = 16 Hz, 2 H), 2,90 (m, 1 H), 3,02 (m, 2 H), 3,14 (m, 2 H), 4,39 (m, 1 H), 4,92 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 6,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 7,13 (m, 3 H), 7,27 (m, 3 H); Phổ khối (ESI) m/z = 578,0 $[M + H]^+$.

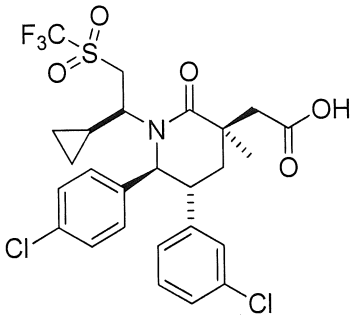
VÍ DỤ 323

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-((2,2,2-trifloetyl)sulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

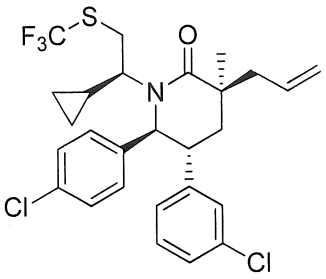
^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) □□ppm 7,08 - 7,17 (2 H, m), 6,95 (1 H, s), 6,83 (1 H, d, *J*=7,3 Hz), 4,79 (1 H, d, *J*=10,5 Hz), 3,80 - 3,93 (2 H, m), 3,11 - 3,23 (2 H, m), 3,04 (1 H, d, *J*=14,7 Hz), 2,82 (2 H, d, *J*=14,7 Hz), 2,37 (1 H, t, *J*=13,7 Hz), 1,94 (1 H, d, *J*=13,0 Hz), 1,49 (3 H, s), 0,43 (1 H, br. s.), 0,31 (1 H, br. s.), -0,24 (1 H, br. s.), -1,03 (1 H, br. s.); Phổ khối (ESI) m/z = 606 (M+1).

VÍ DỤ 324

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-((triflometyl)sulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A. (3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-((triflometyl)thio)etyl)-3-metylpiperiđin-2-on



Hỗn hợp gồm ((triflometyl)thio)đồng (41,3mg, 0,251mmol, do TCI America, Portland, OR cung cấp), 2-(tributylphosphoranyliđen)axetonitril (194mg, 0,803mmol), và (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-hyđroxyetyl)-3-metylpiperiđin-2-on (115mg, 0,251mmol, Ví dụ 252, Bước A) được khuấy ở 110°C trong 3 giờ. Một vài giọt dung dịch HCl 4N trong đioxan được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Toluen (0,15ml) được bổ sung vào và tiếp tục khuấy ở 110°C trong 20 giờ. Bước sắc ký lỏng cao áp tinh chế (cột C_{18} 5µm điều chế Gemini™; do Phenomenex, Torrance, CA cung cấp; građien rửa giải 10% đến 95% MeCN trong nước với 0,1% TFA) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Phổ khối (ESI) m/z = 542 (M+1).

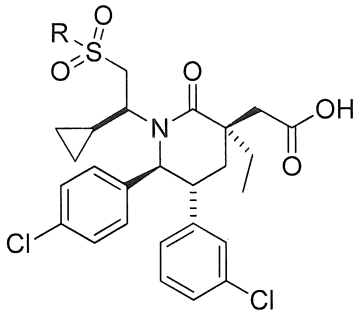
Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-((triflometyl)sulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

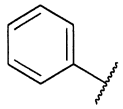
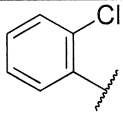
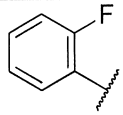
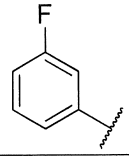
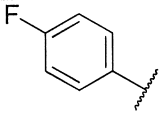
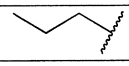
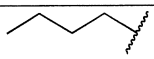
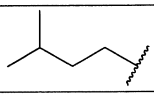
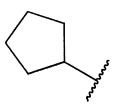
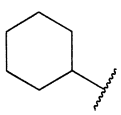
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-((triflometyl)thio)etyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 324, bước A) theo quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 71, Bước F. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột Gemini™ điều chế C_{18} 5µm; do Phenomenex, Torrance, CA cung cấp; građien rửa giải 10% đến 95% MeCN trong nước, khi cả hai dung môi đều chứa 0,1% TFA).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) □ ppm 7,10 - 7,17 (3 H, m), 6,93 (1 H, s), 6,82 - 6,86 (1 H, m), 4,70 (1 H, d, *J*=10,5 Hz), 3,17 - 3,26 (2 H, m), 3,02 (1 H, d, *J*=14,7 Hz), 2,85 (1 H, d, *J*=14,9 Hz), 2,77 (1 H, br. s.), 2,35 (1 H, t, *J*=13,9 Hz), 1,99 (2 H, dd, *J*=13,9, 2,9 Hz), 1,51 (3 H, s), 1,26 (1 H, s), 0,41 - 0,50 (1 H, m), 0,31 (1 H, br. s.), -0,23 (1 H, br. s.), -1,01 (1 H, br. s.); Phổ khối (ESI) m/z = 592 (M+1).

Các hợp chất theo các Ví dụ 325 đến 335 được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-hyđroxyetyl)-3-etylpiperiđin-2-

on (theo Ví dụ 253, Bước C) theo các quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 300, thay thế benzenthiol bằng lượng thích hợp thiol.



Ví dụ	R	Chất phản ứng được sử dụng
325		benzenthiol
326		2-clobenzenthiol
327		2-flobenzenthiol
328		3-flobenzenthiol
329		4-flobenzenthiol
330		propanthiol
331		butanthiol
332		3-metylbutanthiol
333		xyclopentanthiol; được chế biến từ bromoxyclopentan theo quy trình tương tự quy trình đã được bộc lộ cho việc điều chế xyclopropylmetanthiol trong patent Mỹ số 3975429.
334		xyclohexanthiol; được chế biến từ bromoxyclopentan theo quy trình tương tự quy trình đã được bộc lộ cho việc điều chế xyclopropylmetanthiol trong patent Mỹ số 3975429.
335	Me-	trimetylsilylmetanthiol (theo Ví dụ 301)

VÍ DỤ 325

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(phenylsulfonyl)etyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) □ ppm -1,01 (br. m., 1 H)-0,32 (br. m., 1 H) 0,19 - 0,37 (m, 2 H) 1,06 (t, *J*=7,46 Hz, 3 H) 1,87 (m, 2 H) 2,02 - 2,17 (m, 2 H) 2,54 (t, *J*=13,82 Hz, 1 H) 2,83 (m, 2 H) 3,03 (d, *J*=12,96 Hz, 1 H) 3,07 - 3,23 (m, 2 H) 4,38 (br s,1 H) 5,03 (d, *J*=10,51 Hz, 1 H) 6,91 (d, *J*=7,09 Hz, 1 H) 6,98 - 7,04 (m, 1 H) 7,08 - 7,20 (m, 3 H) 7,48 (m, 3H) 7,56 - 7,67 (m, 2 H) 7,67 - 7,78 (m, 1 H) 7,84 - 7,99 (m, 2 H);

Phổ khối (ESI) m/z = 614 (M+1).

VÍ DỤ 326

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-((2-clophenyl)sulfonyl)-1-xyclopropyletyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) □ ppm -1,01 (br. m., 1 H)-0,26 (br. m., 1 H) 0,28 (br. m., 1 H) 0,31 - 0,44 (m, 1 H) 1,02 (t, *J*=7,46 Hz, 3 H) 1,88 (m, 2 H) 2,02 - 2,16 (m, 2 H) 2,48 (t, *J*=13,82 Hz, 1 H) 2,83 (d, *J*=15,65 Hz, 1 H) 2,90 (br s,1 H) 3,07 - 3,23 (m, 2 H) 3,42 (dd, *J*=14,06, 2,08 Hz, 1 H) 4,64 (br s,1 H) 4,98 (d, *J*=10,51 Hz, 1 H) 6,89 (d, *J*=7,09 Hz, 1 H) 6,97 - 7,04 (m, 1 H) 7,09 - 7,22 (m, 3 H) 7,33 - 7,48 (m, 3 H) 7,48 - 7,56 (m, 1 H) 7,56 - 7,67 (m, 2 H) 8,14 (dd, *J*=7,95, 1,59 Hz, 1 H); Phổ khối (ESI) m/z = 648 (M+1).

VÍ DỤ 327

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-((2-flophenyl)sulfonyl)etyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm -1,00 (br s, 1H), -0,26 (br s, 1H), 0,19 - 0,45 (m, 2H), 1,02 (t, *J*=7,43 Hz, 3H), 1,87 (dd, *J*=13,69, 2,93 Hz, 2H), 1,97 - 2,20 (m, 2H), 2,49 (t, *J*=13,79 Hz, 1H), 2,83 (d, *J*=15,26 Hz, 2H), 3,08 (d, *J*=15,26 Hz, 1H), 3,19 (ddd, *J*=13,55, 10,71, 2,74 Hz, 1H), 3,30 (d, *J*=13,89 Hz, 1H), 4,57 (br s, 1H), 4,95 (d, *J*=10,76 Hz, 1H), 6,89 (d, *J*=6,85 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,08 - 7,23 (m, 3H), 7,23 - 7,35 (m, 3H), 7,35 - 7,52 (m, 2H), 7,67 - 7,81 (m, 1H), 7,91 - 8,05 (m, 1H); Phổ khối (ESI) m/z = 632,0 (M+1).

VÍ DỤ 328

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-((3-flophenyl)sulfonyl)etyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm -0,97 (br s, 1H), -0,31 (br s, 1H), 0,18 - 0,48 (m, 2H), 1,05 (t, *J*=7,43 Hz, 3H), 1,88 (dd, *J*=13,79, 2,84 Hz, 2H), 1,96 - 2,21 (m, 2H), 2,51 (t, *J*=13,79 Hz, 1H), 2,84 (d, *J*=15,06 Hz, 2H), 2,95 - 3,13 (m, 2H), 3,13 - 3,31 (m, 1H), 4,41 (br s, 1H), 5,00 (d, *J*=10,56 Hz, 1H), 5,72 (br s,2H), 6,91 (d, *J*=6,85 Hz, 1H), 7,01 - 7,04 (m, 2H), 7,09 - 7,18 (m, 3H), 7,36 - 7,45 (m, 2H), 7,57 - 7,66 (m, 3H), 7,70 (d, *J*=7,83 Hz, 1H); Phổ khối (ESI) m/z = 632,0 (M+1).

VÍ DỤ 329

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-((4-flophenyl)sulfonyl)etyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm -0,97 (br s, 1H), -0,31 (br s, 1H), 0,32 (d, *J*=4,89 Hz, 2H), 1,05 (t, *J*=7,53 Hz, 3H), 1,26 (s, 1H), 1,88 (dd, *J*=13,69, 2,93 Hz, 2H), 1,97 - 2,21 (m, 2H), 2,52 (t, *J*=13,79 Hz, 1H), 2,83 (d, *J*=15,26 Hz, 1H), 2,92 - 3,13 (m, 2H), 3,13 - 3,30 (m, 1H), 4,38 (br s,2H), 5,01 (d, *J*=10,56 Hz, 1H), 6,91 (d, *J*=6,65 Hz, 2H), 7,01 (s, 2H), 7,07 - 7,22 (m, 3H), 7,28-7,37 (m, 3H), 7,83 - 8,03 (m, 2H); Phổ khối (ESI) m/e = 632,0 (M+1).

VÍ DỤ 330

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(propylsulfonyl)etyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, *metanol-d4*) □ ppm -0,71 (s, br, 1H), 0,00 (br s, 1H), 0,51 (br s, 1H), 0,60 (br s, 1H), 1,19 (t, *J*=8 Hz, 3H), 1,32 (t, *J*=8 Hz, 3H), 1,93-2,14 (m, 5H), 2,24 (m, 1H), 2,61 (t, *J*=12 Hz, 1H), 2,87 (d, *J*=12 Hz, 1H), 2,97 (br s, 1H), 3,13 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3,32 (m, 3H), 3,69 (m, 1H), 4,45 (s, br, 1H), 5,16 (d, *J*=12 Hz, 1H), 7,20-7,21 (d, *J*=4 Hz, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,51 (br s, 2H); Phổ khối (ESI) m/z = 580,2 (M+1).

VÍ DỤ 331

Axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(butylsulfonyl)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, *metanol-d4*) □ ppm -0,73 (s, br, 1H), 0,00 (br s, 1H), 0,51 (br s, 1H), 0,60 (br s, 1H), 1,17-1,23 (m, 6H), 1,70-1,76 (m, 2H), 2,01 (m, 4H), 2,13 (d, *J*=8 Hz, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,61 (t, *J*=12 Hz, 1H), 2,87 (d, *J*=16 Hz, 1H), 2,98 (br s, 1H), 4,14 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3,31-3,42 (m, 3H), 3,69 (m, 1H), 4,48 (br s, 1H), 5,17 (d, *J*=16 Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,50 (br s, 2H); Phổ khối (ESI) m/z = 594,2 (M+1).

VÍ DỤ 332

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(isopentylsulfonyl)etyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, *metanol-d4*) □ ppm -0,73 (br s, 1H), 0,00 (br s, 1H), 0,50 (br s, 1H), 0,60 (br s, 1H), 1,17-1,20 (m, 9H), 1,92 (m, 5H), 2,10 (dd, *J*=4, 12 Hz, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,61 (t, *J*=12 Hz, 1H), 2,87 (d, *J*=12 Hz, 1H), 2,97 (br s, 1H), 3,13 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3,37 (m, 3H), 3,69 (m, 1H), 4,46 (br s, 1H), 5,16 (d, *J*=12 Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,50 (br s, 2H); Phổ khối (ESI) m/z = 608,2 (M+1).

VÍ DỤ 333

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-(xyclopentylsulfonyl)-1-xyclopropyletyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, *metanol-d4*) □ ppm -0,94 (br s, 1H), -0,23 (br s, 1H), 0,30 (br s, 1H), 0,39 (br s, 1H), 0,99 (t, *J*=4 Hz, 3H), 1,73-1,83 (m, 6H), 1,87 (m, 1H), 2,05 (m, 5H), 2,42 (t, *J*=12 Hz, 1H), 2,68 (d, *J*=12 Hz, 1H), 2,78 (br s, 1H), 2,94 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3,48 (br s, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 4,27 (br s, 1H), 4,98 (d, *J*=12 Hz, 1H), 7,02 (d, *J*=8 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,17 (m, 3H), 7,31 (br s, 2H); Phổ khối (ESI) m/z = 606,2 (M+1).

VÍ DỤ 334

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-(xyclohexylsulfonyl)-1-xyclopropyletyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, *metanol-d4*) □□ppm -0,97 (s, br, 1H), -0,25 (br s, 1H), 0,29 (s, 1H), 0,39 (s, 1H), 0,99 (t, *J*=8 Hz, 3H), 1,24-1,52 (m, 6H), 1,75-1,78 (m, 2H), 1,91-1,96 (m, 3H), 2,05 (m, 1H), 2,18 (s, br, 2H), 2,39-2,46 (t, *J*=12 Hz, 1H), 2,68-2,71 (d, *J*=12 Hz, 1H), 2,78 (br s, 1H), 2,94-2,98 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3,08 (m, 2H), 3,48-3,53 (m,

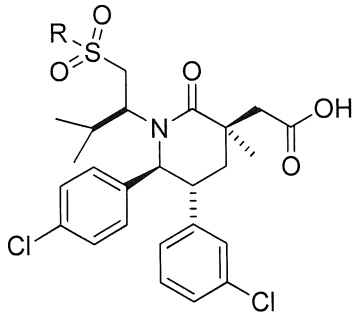
1H), 4,27 (s, br, 1H), 4,99 (d, *J*=12 Hz, 1H), 7,01 (d, *J*=8 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,16-7,21 (m, 3H), 7,31 (s, br, 2H); Phổ khối (ESI) m/z = 620,2 (M+1)

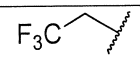
VÍ DỤ 335

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(metylsulfonyl)etyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, *metanol-d4*) □□ppm -0,71 (s, br, 1H), 0,00 m(s, br, 1H), 0,47 (s, br, 1H), 0,55 (s, br, 1H), 1,14 (t, *J*=8 Hz, 3H), 1,92-1,94 (m, 2H), 2,08 (dd, *J*=4, 12 Hz, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,55 (t, *J*=12 Hz, 1H), 2,86 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3,03 (s, br, 1H), 3,12 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3,43 (s, br, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,63 (m, 1H), 4,41 (s, br, 1H), 5,09 (d, *J*=12 Hz, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,46 (s, br, 2H); Phổ khối (ESI) m/z = 552,2 (M+1).

Các hợp chất theo các Ví dụ 336 đến 339 được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxy-3-metylbutan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 261, Bước H) theo các quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 300, thay thế benzenthiol bằng chất phản ứng được chỉ định.



Ví dụ	R	Chất phản ứng được sử dụng
336		2,2,2-trifloetanthiol
337	^{t}Bu-	2-metylpropan-2-thiol
338	Me	trimetylsilylmetanthiol (theo Ví dụ 301)

VÍ DỤ 336

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-3-metyl-1-((2,2,2-trifloetyl)sulfonyl)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (500 MHz, *metanol-d4*) □ ppm 0,52 (s, 3 H), 0,67 (s, 3 H), 1,35 (br s,3 H), 2,07 (dd, *J* = 13,7, 2,9 Hz, 1 H), 2,19 (dq, *J* = 14,4, 7 Hz, 1 H), 2,27 (t, *J* = 13,7 Hz, 1 H), 2,61 (d, *J* = 13,5 Hz, 1 H), 2,99 (d, *J* = 13,5 Hz, 1 H), 3,26 - 3,30 (m, 1 H), 3,41 (dd, *J* = 13,8, 1,6 Hz, 1 H), 3,58 (ddd, *J* = 13,7, 11, 2,9 Hz, 1 H), 4,24 (dd, *J* = 13,9, 10,5 Hz, 1 H), 4,36 - 4,60 (m, 2 H), 4,99 - 5,07 (m, 1 H), 6,95 - 7,01 (m, 1 H), 7,01 - 7,05 (m, 1 H), 7,08 - 7,16 (m, 3 H), 7,17 - 8,26 (m, 3 H); Phổ khối (ESI) m/z = 608 (M+H)

VÍ DỤ 337

Axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(*tert*-butylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (500 MHz, *metanol-d4*) □ ppm 0,51 (d, *J* = 6,9 Hz, 3 H), 0,65 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 1,37 (s, 3 H), 1,45 (s, 9 H), 2,01 - 2,10 (m, 1 H), 2,11 - 2,25 (m, 1 H), 2,30 (t, *J* = 13,7 Hz, 1 H), 2,61 (d, *J* = 13,5 Hz, 1 H), 2,99 (d, *J* = 13,7 Hz, 1 H), 3,10 (dd, *J* = 13,7, 1,71 Hz, 1 H), 3,25 - 3,29 (m, 1 H), 3,57 (ddd, *J* = 13,6, 11,1, 2,9 Hz, 1 H), 3,96 (dd, *J* = 13,8, 10,4 Hz, 1 H), 5,15 (d, *J* = 11,3 Hz, 1 H), 6,98 - 7,03 (m, 1 H), 7,04 - 7,17 (m, 3 H), 7,18 - 8,01 (m, 3 H); Phổ khối (ESI) m/z = 582,2 (M+H).

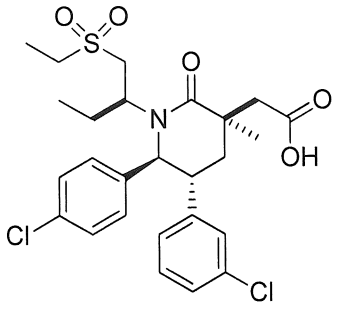
VÍ DỤ 338

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-3-metyl-1-(metylsulfonyl)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

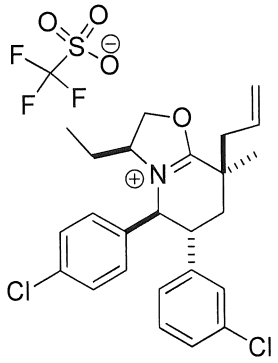
^{1}H NMR (500 MHz, *metanol-d4*) □ ppm 0,50 (d, *J* = 6,9 Hz, 3 H), 0,67 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 1,37 (s, 3 H), 2,05 (dd, *J* = 13,8, 3,1 Hz, 1 H), 2,18 (dq, *J* = 14,2, 6,9 Hz, 1 H), 2,29 (t, *J* = 13,6 Hz, 1 H), 2,62 (d, *J* = 13,5 Hz, 1 H), 2,99 (d, *J* = 13,5 Hz, 1 H), 3,09 (br s, 3 H), 3,20 - 3,29 (m, 1 H), 3,32 - 3,35 (m, 1 H), 3,56 (ddd, *J* = 13,8, 10,9, 2,9 Hz, 1 H), 4,07 (dd, *J* = 13,9, 10,5 Hz, 1 H), 5,09 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 6,98 (dt, *J* = 7,2, 1,4 Hz, 1 H), 7,03 - 7,08 (m, 1 H), 7,08 - 7,16 (m, 2 H), 7,29 (br s, 4 H); Phổ khối (ESI) m/z = 540,2 (M+H).

VÍ DỤ 339

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(etylsulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



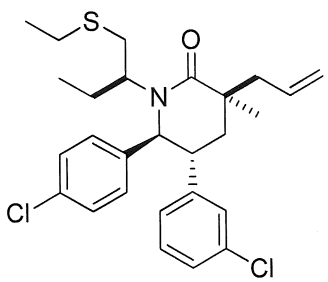
Bước A. (3S,5S,6R,8S)-8-Alyl-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-3-etyl-8-metyl-2,3,5,6,7,8-hexahyđrooxazolo[3,2-a]pyriđin-4-ium triflometansulfonat



Theo phương pháp nêu trong Ví dụ 361 Bước A, hợp chất nêu ở đề mục thu được ở dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải ra đầu tiên bằng cách sử dụng (S)-2-aminobutanol thay cho L-valinol.

^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d*$_6$) □ ppm 7,95 (1 H, br. s), 7,34 - 7,60 (2 H, m), 7,18 - 7,34 (4 H, m), 7,13 (1 H, dt, *J*=7,5, 1,3 Hz), 5,88 (1 H, m), 5,37 (1 H, dd, *J*=16,8, 1,6 Hz), 5,28 (1 H, dd, *J*=10,0, 2,0 Hz), 5,16 (1 H, d, *J*=10,8 Hz), 5,06 (1 H, t, *J*=9,8 Hz), 4,78 (1 H, dd, *J*=9,5, 7,1 Hz), 4,45 (1 H, m, *J*=2,7 Hz), 3,88 - 3,98 (1 H, m), 2,66 - 2,85 (2 H, m), 2,33 (1 H, t, *J*=13,4 Hz), 1,99 (1 H, dd, *J*=13,7, 3,4 Hz), 1,32 (3 H, s), 0,94 (1 H, m), 0,59 (3 H, t, *J*=7,2 Hz), 0,41 - 0,53 (1 H, m); Phổ khối (ESI) m/z = 428,2 (M^+).

Bước B. (3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(etylthio)butan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



Natri etanthiolat (38mg, 0,45mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5S,6R,8S)-8-alyl-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-3-etyl-8-metyl-2,3,5,6,7,8-hexa-hyđrooxazolo[3,2-a]pyriđin-4-ium triflometansulfonat (86mg, 0,15mmol; Ví dụ 339, Bước A) trong DMF (0,74ml). Sau khi được khuấy ở 25°C trong 1,5 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi (dung dịch nước NH_4Cl bão hòa), chiết (2×EtOAc), và rửa (2×nước muối). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký trên silicagel (12g SiO_2, 10% và 20% EtOAc/hex) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng lỏng không màu.

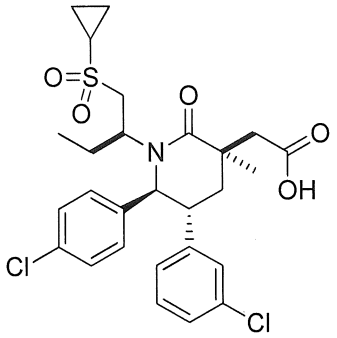
Bước C. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(etylsulfonyl)-butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Natri periođat (157mg, 0,734mmol), tiếp theo ruteni(III) clorua hyđrat (2,8mg, 0,012mmol), được bổ sung vào dung dịch được khuấy nhanh chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(etylthio)butan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (60mg, 0,12mmol; Ví dụ 339, Bước B) trong hỗn hợp gồm nước (0,66ml), axetonitril (0,44ml), và CCl_4 (0,44ml). Sau khi được khuấy mạnh trong 5 giờ, hỗn hợp phản ứng này được axit hóa (dung dịch axit xitric 10%) và pha loãng (EtOAc). Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua đệm Celite® (do J.T. Baker, Phillipsberg, NJ cung cấp, điatomit) và dịch lọc được chiết (2×EtOAc). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột C_{18} 5□m điều chế Gemini™, do Phenomenex, Torrance, CA cung cấp; građien rửa giải 40% đến 60% MeCN trong nước, khi cả hai dung môi đều chứa 0,1% TFA) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bọt màu trắng.

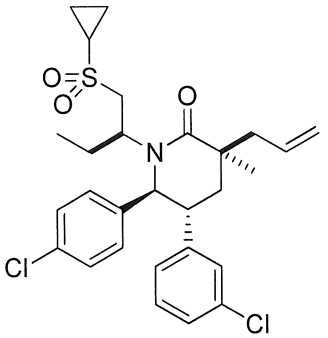
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 7,24 - 7,26 (2 H, m), 7,01 - 7,20 (4 H, m), 6,93 - 6,98 (1 H, m), 6,85 (1 H, d, *J*=7,0 Hz), 4,94 (1 H, d, *J*=10,6 Hz), 4,15 (1 H, t, *J*=12,1 Hz), 3,24 - 3,37 (1 H, m), 2,92 - 3,18 (4 H, m), 2,71 - 2,82 (2 H, m), 2,38 (1 H, t, *J*=13,8 Hz), 2,06 - 2,21 (1 H, m), 1,92 (1 H, dd, *J*=13,7, 2,7 Hz), 1,48 (3 H, s), 1,42 - 1,46 (1 H, m) 1,44 (3 H, t, *J*=7,5 Hz), 0,41 (3 H, t, *J*=7,5 Hz); Phổ khối (ESI) m/z = 540,1 [M+H.

VÍ DỤ 340

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(xyclopropylsulfonyl)-butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A. (3S,5R,6S)-3Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(xyclopropylsulf-onyl)butan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



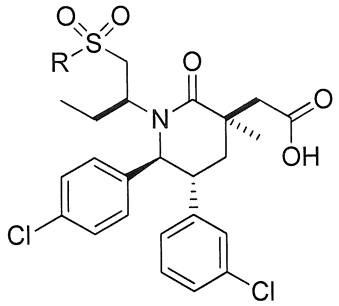
Muối natri của axit xyclopropansulfinic (50mg, 0,39mmol) ở 25°C được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5S,6R,8S)-8-alyl-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-3-etyl-8-metyl-2,3,5,6,7,8-hexahyđrooxazolo[3,2-a]pyriđin-4-ium triflometansulfonat (75mg, 0,130mmol; Ví dụ 339, Bước A) trong axetonitril (1,3ml). Sau khi được khuấy ở 90°C trong thời gian 1 ngày, hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa, chiết (2×EtOAc) và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (2×), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký trên silicagel (12g SiO_2, 35% và 45% EtOAc/hex) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng lỏng không màu.

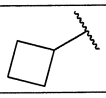
Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(xyclopropylsu-lfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(xyclopropylsulfonyl)butan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 340, Bước A) theo quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 339 Bước C.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 7,22 - 7,26 (2 H, m), 6,99 - 7,19 (4 H, m), 6,91 - 6,97 (1 H, m), 6,76 - 6,89 (1 H, m), 4,91 (1 H, d, *J*=10,8 Hz), 4,21 (1 H, dd, *J*=13,5, 11,3 Hz), 3,31 (1 H, t, *J*=10,3 Hz), 3,12 (1 H, ddd, *J*=13,6, 10,9, 2,6 Hz), 2,88 - 3,02 (2 H, m), 2,76 (1 H, d, *J*=14,9 Hz), 2,31 - 2,49 (2 H, m), 2,06 - 2,24 (1 H, m), 1,90 (1 H, dd, *J*=13,7, 2,7 Hz), 1,40 - 1,56 (1 H, m), 1,47 (3 H, s), 1,23 - 1,36 (2 H, m), 1,01 - 1,16 (2 H, m), 0,42 (3 H, t, *J*=7,5 Hz); Phổ khối (ESI) 552,2 $[M+H]^+$.

Các hợp chất theo các Ví dụ 340 và 341 được điều chế từ (3S,5S,6R,8S)-8-alyl-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-3-etyl-8-metyl-2,3,5,6,7,8-hexahyđrooxazolo[3,2-a]pyriđin-4-ium triflometansulfonat (theo Ví dụ 339, Bước A) theo quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 339 hoặc Ví dụ 340, bằng cách sử dụng lượng tương đương chất phản ứng thích hợp ở bước B.



Ví dụ	R	Phương pháp	Chất phản ứng được sử dụng
341		Ví dụ 339	propan-2-thiolat, được điều chế tại chỗ từ xezi cacbonat (206mg, 0,63mmol) và 2-propanthiol (59µl, 0,63mmol)
342		Ví dụ 339	2-metylpropanthiolat, được điều chế tại chỗ từ 2-metylpropan-2-thiol (113µl, 1,00mmol) và natri cacbonat (106mg, 1,00mmol)
343		Ví dụ 340	muối natri của axit xyclobutansulfinic

VÍ DỤ 341

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(isopropylsulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 7,22 - 7,26 (2 H, br s), 7,02 - 7,21 (4 H, m), 6,92 - 6,94 (1 H, s), 6,85 (1 H, d, *J*=7,0 Hz), 4,97 (1 H, d, *J*=10,8 Hz), 4,10 (1 H, t,

J=11,7 Hz), 3,27 - 3,42 (1 H, m), 2,98 - 3,16 (3 H, m), 2,70 - 2,78 (2 H, m), 2,40 (1 H, t, *J*=13,9 Hz), 2,08 - 2,26 (1 H, m), 1,86 - 1,93 (1 H, s), 1,49 (3 H, s), 1,43 (3 H, d, *J*=6,8 Hz), 1,43 (3 H, d, *J*=6,8 Hz), 1,40 - 1,50 (1 H, m) 0,41 (3 H, t, *J*=7,5 Hz); Phổ khối (ESI) m/z = 554,2 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 342

Axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(tert-butylsulfonyl)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

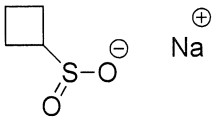
^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 7,21 - 7,26 (2 H, m), 7,01 - 7,20 (4 H, m), 6,92 - 6,94 (1 H, m), 6,85 (1 H, d, *J*=7,1 Hz), 4,99 (1 H, d, *J*=10,8 Hz), 4,04 (1 H, dd, *J*=13,2, 11,2 Hz), 3,33 (1 H, t, *J*=10,4 Hz), 3,03 - 3,15 (2 H, m), 2,80 (1 H, dd, *J*=13,2, 2,0 Hz), 2,72 (1 H, d, *J*=15,4 Hz), 2,43 (1 H, t, *J*=13,8 Hz), 2,08 - 2,23 (1 H, m), 1,86 (1 H, dd, *J*=13,7, 2,4 Hz), 1,50 (3 H, s), 1,46 - 1,49 (1 H, m), 1,44 (9 H, s), 0,41 (3 H, t, *J*=7,6 Hz); Phổ khối (ESI) 568,2 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 343

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(xyclobutylsulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 7,21 - 7,27 (2 H, m), 7,00 - 7,21 (4 H, m), 6,93 - 6,97 (1 H, s), 6,86 (1 H, d, *J*=7,1 Hz), 4,97 (1 H, d, *J*=10,8 Hz), 3,98 (1 H, t, *J*=12,2 Hz), 3,76 (1 H, quin, *J*=8,3 Hz), 3,31 (1 H, t, *J*=9,9 Hz), 3,12 (1 H, ddd, *J*=13,6, 10,9, 2,7 Hz), 2,99 (1 H, d, *J*=14,9 Hz), 2,75 (1 H, d, *J*=14,9 Hz), 2,50 - 2,69 (3 H, m), 2,27 - 2,46 (3 H, m), 2,04 - 2,19 (3 H, m), 1,91 (1 H, dd, *J*=13,7, 2,7 Hz), 1,48 - 1,52 (3 H, m), 1,41 - 1,47 (1 H, m), 0,40 (3 H, t, *J*=7,6 Hz); Phổ khối (ESI) 566,2 $[M+H]^+$.

Quy trình tổng hợp muối natri của axit xyclobutansulfinic

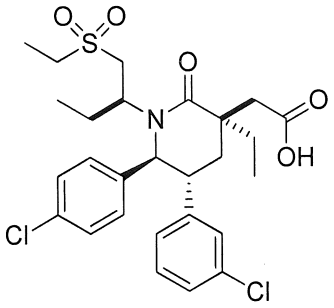


Chất phản ứng được điều chế theo các quy trình tương tự quy trình đã được bộc lộ trong WO2007/14011 và WO2010/39982. Dung dịch chứa bromoxyclobutan (1,00g, 7,41mmol) trong ete (7,4ml) được bổ sung thành nhiều phần nhỏ ở 25°C vào huyền phù chứa magie (306mg, 12,6mmol) trong ete (7,4ml). Sau khi hiện tượng tỏa

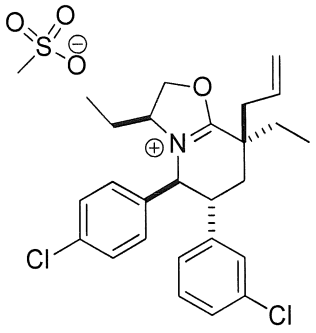
nhiệt ban đầu chấm dứt, hỗn hợp này tiếp tục được tăng nhiệt để hồi lưu trong 1 giờ. Sau đó, huyền phù được bổ sung thành các phần nhỏ vào dung dịch làm lạnh bằng nước đá chứa sulfuryl điclorua (3,00g, 22,2mmol) trong DCM (12ml). Huyền phù này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và các chất bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được làm khô trong chân không, sau đó được chiết bằng hexan (80ml). Huyền phù chứa hexan được lọc và bánh lọc được rửa bằng hexan. Các dịch lọc kết hợp này được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm để tạo ra xyclobutansulfonyl clorua thô. Xyclobutansulfonyl clorua thô này (1,15g, 7,44mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa natri sulfit (2,16g, 17,1mmol) trong nước (9,7ml) và natri cacbonat (1,42g, 13,4mmol). Dung dịch thu được làm tăng nhiệt độ để hồi lưu trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội và sấy khô ở nhiệt độ thấp để loại bỏ nước. Etanol (50ml) được bổ sung vào cặn, và hỗn hợp thu được đun nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được lọc. Dịch lọc này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng thô mà được sử dụng như ở bước tiếp theo.

VÍ DỤ 344

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-1-((S)-1-(etylsulfonyl)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

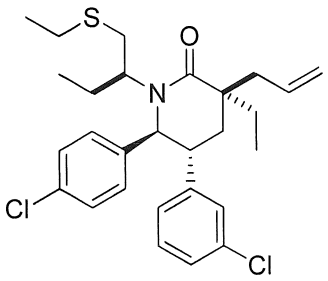


Bước A. (3S,5S,6R,8S)-8-Alyl-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-3,8-đietyl-2,3,5,6,7,8-hexahyđrooxazolo[3,2-a]pyriđin-4-ium metansulfonat



Trietylamin (270µl, 1,955mmol) và metansulfonic anhyđrit (170mg, 0,977mmol) ở 0°C lần lượt được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)piperiđin-2-on (300mg, 0,652mmol) (theo Ví dụ 202, Bước B) trong DCM (6ml). Hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch nước axit xitric 10%, chiết bằng DCM và các chiết phẩm kết hợp được rửa bằng nước, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc và được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước B. (3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-1-((S)-1-(etylthio)-butan-2-yl)piperiđin-2-on



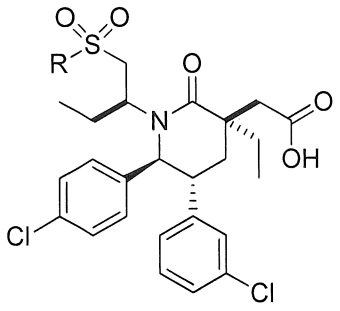
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5S,6R,8S)-8-alyl-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-3,8-đietyl-2,3,5,6,7,8-hexahyđrooxazolo[3,2-a]pyriđin-4-ium metansulfonat (theo Ví dụ 344, bước A) theo quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 339, bước B.

Bước C. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-1-((S)-1-(etylsulfonyl)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-1-((S)-1-(etylthio)butan-2-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 344, bước B) theo quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 339, bước C.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,41 (t, *J* = 8,0 Hz, 3 H), 0,97 (t, *J* = 8,0 Hz, 3 H), 1,44 (s, 3 H), 1,50 (m, 1 H), 1,86 (dd, J =12, 4 Hz, 1 H), 1,97 (m, 2 H), 2,15 (m, 1 H), 2,36 (t, *J* = 12 Hz, 1 H), 2,79 (m, 1 H), 2,81 (d, *J* = 16 Hz, 1 H), 2,92 (d, *J* = 16,0 Hz, 1 H), 3,04 (m, 2 H), 3,16 (m, 1 H), 3,19 (m, 1 H), 4,11 (m, 1 H), 4,97 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 6,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 7,13 (m, 3 H), 7,38 (m, 3 H); Phổ khối (ESI) m/z = 554,0 $[M + H]^+$.

Các hợp chất theo các Ví dụ 345 đến 347 được điều chế từ (3S,5S,6R,8S)-8-alyl-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-3,8-đietyl-2,3,5,6,7,8-hexahyđrooxazolo[3,2-a]pyriđin-4-ium metansulfonat (theo Ví dụ 344, Bước A) theo quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 339 hoặc Ví dụ 340, bằng cách sử dụng lượng tương đương chất phản ứng thích hợp ở bước B.



Ví dụ	R	Phương pháp	Chất phản ứng được sử dụng
345		Ví dụ 339	propan-2-thiolat, được điều chế tại chỗ từ xezi cacbonat (206mg, 0,63mmol) và 2-propanthiol (59µl, 0,63mmol)
346		Ví dụ 339	2-metylpropanthiolat, được điều chế tại chỗ từ 2-metylpropan-2-thiol (113µl, 1,00mmol) và natri cacbonat (106mg, 1,00mmol)
347		Ví dụ 340	muối natri của axit xyclobutansulfinic, điều chế được như đã mô tả trong Ví dụ 343
348		Ví dụ 340	muối natri của axit xyclopropansulfinic, điều chế được theo phương pháp như được mô tả trong Ví dụ 343

VÍ DỤ 345

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-1-((S)-1-(isopropylsulfon-yl)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,40 (t, *J* = 8,0 Hz, 3 H), 0,97 (t, *J* = 8,0 Hz, 3 H), 1,43 (d, J = 4 Hz, 6 H), 1,50 (m, 1 H), 1,86 (dd, J =12, 4 Hz, 1 H), 1,98 (m, 2 H), 2,19 (m, 1 H), 2,37 (t, *J* = 12 Hz, 1 H), 2,73 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 2,79 (d, *J* = 12,0 Hz, 1 H), 2,97 (d, J = 12 Hz, 1 H), 3,10 (m, 2 H), 3,37 (m, 1 H), 4,09 (m, 1 H), 4,99 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 6,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 7,12 (m, 4 H), 7,27 (m, 2 H); Phổ khối (ESI) m/z = 568,0 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 346

Axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(tert-butylsulfonyl)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,39 (t, *J* = 8,0 Hz, 3 H), 0,97 (t, *J* = 8,0 Hz, 3 H), 1,43 (s, 9 H), 1,50 (m, 1 H), 1,85 (dd, J =12, 4 Hz, 1 H), 1,97 (m, 2 H), 2,15 (m, 1 H), 2,38 (t, *J* = 12 Hz, 1 H), 2,80 (d, *J* = 16 Hz, 1 H), 2,96 (d, *J* = 16,0 Hz,1 H), 3,14 (m, 2 H), 3,35 (m, 1 H), 4,01 (m, 1 H), 5,02 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,87 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 7,13 (m, 4 H), 7,38 (m, 2 H); Phổ khối (ESI) m/z = 582,1 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 347

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(xyclobutylsulfonyl)butan-2-yl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ ppm 0,39 (t, J = 8,0 Hz, 3 H), 0,98 (t, J = 8,0 Hz, 3 H), 1,50 (m, 1 H), 1,84-2,45 (m, 6 H), 2,38 (m, 3 H), 2,62 (m, 3 H), 2,80 (d, J = 16 Hz, 1 H), 2,94 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 3,15 (d, J = 12Hz, 1 H), 3,34 (m, 1 H), 3,76 (m, 1 H), 3,94 (m, 1 H), 5,00 (d, J = 12 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 7,13 (m, 3 H), 7,28 (m, 3 H); Phổ khối (ESI) 580,0 $[M + H]^+$.

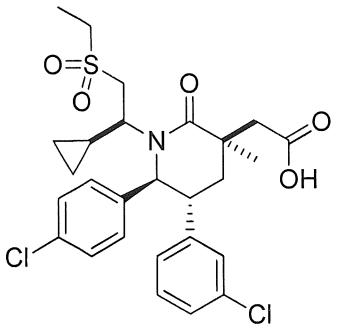
VÍ DỤ 348

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(xyclopropylsulfonyl)-butan-2-yl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

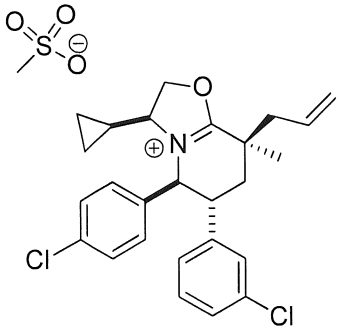
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 0,42 (t, *J* = 8,0 Hz, 3 H), 0,97 (t, *J* = 8,0 Hz, 3 H), 1,10 (m, 2 H), 1,26 (m, 2 H), 1,52 (m, 1 H), 1,83 (dd, *J* = 16, 4 Hz, 1 H), 1,96 (m, 2 H), 2,14 (m, 1 H), 2,34 (d, *J* = 16,0 Hz, 1 H), 2,42 (m, 1 H), 2,79 (d, J =12 Hz, 1 H), 2,95 (m, 1 H), 2,98 (d, J= 16 Hz, 1 H), 3,12 (m, 1 H), 3,34 (m, 1 H), 4,15 (m, 1 H), 5,00 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 6,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 7,12 (m, 4 H), 7,27 (m, 2 H); Phổ khối (ESI) m/z = 566,0 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 349

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(etylsulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

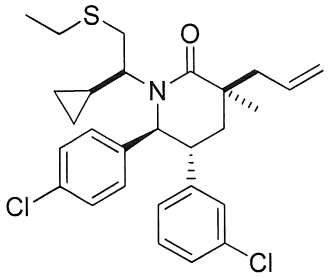


Bước A. (3S,5S,6R,8S)-8-Alyl-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-3-xyclopropyl-8-metyl-2,3,5,6,7,8-hexahyđrooxazolo[3,2-a]pyriđin-4-ium metansulfonat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-hyđroxyetyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 252, Bước A) theo quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 344, bước A.

Bước B. (3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(-etylthio)etyl)-3-metylpiperiđin-2-on



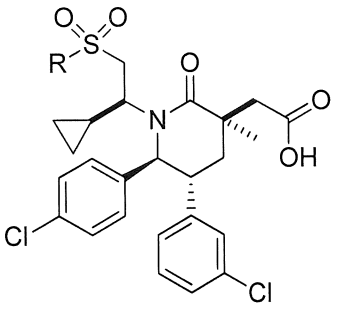
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5S,6R,8S)-8-alyl-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-3-xyclopropyl-8-metyl-2,3,5,6,7,8-hexahyđrooxazolo[3,2-a]pyriđin-4-ium metansulfonat (theo Ví dụ 349, Bước A) và natri etanthiolat như được mô tả trong Ví dụ 339.

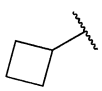
Bước C. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(etylsulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

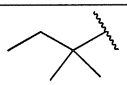
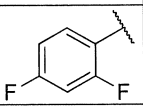
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(etylthio)etyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 349, bước B) theo quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 339, bước C.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 7,20 - 7,26 (3 H, m), 7,07 - 7,17 (3 H, m), 6,95 - 6,98 (1 H, m), 6,82 - 6,88 (1 H, m), 4,90 (1 H, d, *J*=10,6 Hz), 4,25 - 4,46 (1 H, m), 3,11 - 3,24 (1 H, m), 2,99 - 3,09 (3 H, m), 2,92 (1 H, d, *J*=12,1 Hz), 2,80 (1 H, d, *J*=14,7 Hz), 2,64 - 2,77 (1 H, m), 2,42 (1 H, t, *J*=13,8 Hz), 1,91 (1 H, dd, *J*=13,9, 2,5 Hz), 1,83 (1 H, br. s.), 1,49 (3 H, s), 1,44 (3 H, t, *J*=7,5 Hz), 0,32 - 0,42 (1 H, m), 0,18 - 0,27 (1 H, m), , -0,35 - -0,24 (1 H, m), -1,15 - -0,95 (1 H, m); Phổ khối (ESI) 552,2 $[M+H]^+$.

Các hợp chất theo các Ví dụ 350 đến 356 được điều chế từ (3S,5S,6R,8S)-8-alyl-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-3-xyclopropyl-8-metyl-2,3,5,6,7,8-hexahyđroox-azolo[3,2-a]pyriđin-4-ium metansulfonat (theo Ví dụ 349, Bước A) theo quy trình tương tự quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 339 hoặc Ví dụ 340, bằng cách sử dụng lượng tương đương chất phản ứng thích hợp ở bước B.



Ví dụ	R	Phương pháp	Chất phản ứng được sử dụng
350		Ví dụ 339	propan-2-thiolat, được điều chế tại chỗ từ 2-propanthiol và natri cacbonat
351		Ví dụ 339	2-metylpropanthiolat, được điều chế tại chỗ từ 2-metylpropan-2-thiol và natri cacbonat
352		Ví dụ 340	muối natri của axit xyclobutansulfinic, điều chế được như đã mô tả trong Ví dụ 343
353		Ví dụ 340	muối natri của axit xyclopropansulfinic, điều chế được theo phương pháp như được mô tả trong Ví dụ 343

354	Me	Ví dụ 340	natri metansulfinat
355		Ví dụ 339	2-metylbutan-2-thiolat, điều chế được tại chỗ từ 2-metylbutan-2-thiol và NaH
356		Ví dụ 339	2,4-đi-flobenzenthiolat điều chế được tại chỗ từ 2,4-đi-flobenzenthiol và NaH

VÍ DỤ 350

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(isopropylsulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 7,23 - 7,26 (3 H, m), 7,04 - 7,20 (3 H, m), 6,93 - 6,97 (1 H, m), 6,84 - 6,88 (1 H, m), 4,93 (1 H, d, *J*=10,8 Hz), 4,34 (1 H, br. s.), 3,05 - 3,18 (3 H, m), 2,86 (1 H, d, *J*=13,3 Hz), 2,77 (2 H, d, *J*=15,3 Hz), 2,46 (1 H, t, *J*=13,8 Hz), 1,86 (2 H, dd, *J*=13,5, 2,5 Hz), 1,51 (3 H, s), 1,44 (6 H, d, *J*=6,8 Hz), 0,31 - 0,44 (1 H, m), 0,18 - 2,80 (1 H, m), -0,35 - -0,23 (1 H, m), -1,15 - -1,02 (1 H, br. s.); Phổ khối (ESI) 566,2 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 351

Axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(*tert*-butylsulfonyl)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 7,20 - 7,26 (3 H, m), 7,03 - 7,17 (3 H, m), 6,93 - 6,97 (1 H, m), 6,82 - 6,92 (1 H, m), 4,95 (1 H, d, *J*=10,6 Hz), 4,30 (1 H, t, *J*=12,0 Hz), 3,14 (1 H, ddd, *J*=13,6, 10,8, 2,6 Hz), 3,07 (1 H, d, *J*=15,1 Hz), 2,92 (1 H, d, *J*=11,9 Hz), 2,79 (1 H, d, *J*=15,1 Hz), 2,72 (1 H, t, *J*=9,6 Hz), 2,45 (1 H, t, *J*=13,8 Hz), 1,88 (2 H, dd, *J*=13,6, 2,4 Hz), 1,50 (3 H, s), 1,44 (9 H, s), 0,30 - 0,44 (1 H, m), 0,17 - 0,30 (1 H, m), -0,37 - -0,26 (1 H, m), -1,15 - -1,05 (1 H, m); Phổ khối (ESI) 580,2 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 352

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-2-(xyclobutylsulfonyl)-1-xyclopropyletyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 7,20 - 7,27 (3 H, m), 7,07 - 7,15 (3 H, m), 6,94 - 6,98 (1 H, m), 6,84 - 6,93 (1 H, m), 4,93 (1 H, d, *J*=10,6 Hz), 4,23 (1 H, t, *J*=11,3 Hz), 3,77 (1 H, quin, *J*=8,3 Hz), 3,12 - 3,22 (1 H, m), 3,08 (1 H, d, *J*=15,1 Hz),

2,70 - 2,83 (3 H, m), 2,53 - 2,69 (2 H, m), 2,47 (1 H, t, *J*=13,8 Hz), 2,27 - 2,40 (2 H, m), 2,04 - 2,19 (2 H, m), 1,73 - 1,97 (2 H, m), 1,51 (3 H, s), 0,30 - 0,41 (1 H, m), 0,20 - 0,30 (1 H, m), -0,35 - -0,25 (1 H, m), -1,12 - -0,95 (1 H, m); Phổ khối (ESI) 578,1 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 353

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(xyclopropylsulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 7,18 - 7,26 (3 H, m), 7,06 - 7,15 (3 H, m), 6,92 - 6,97 (1 H, m), 6,82 - 6,88 (1 H, m), 4,87 (1 H, d, *J*=10,6 Hz), 4,44 (1 H, br. s.), 3,11 - 3,23 (1 H, m), 3,01 - 3,10 (2 H, m), 2,78 (1 H, d, *J*=15,1 Hz), 2,73 (1 H, br. s.), 2,35 - 2,47 (2 H, m), 1,88 (1 H, dd, *J*=13,8, 2,6 Hz), 1,76 - 1,85 (1 H, m), 1,49 (3 H, s), 1,24 - 1,35 (2 H, m), 1,03 - 1,16 (2 H, m), 0,32 - 0,44 (1 H, m), 0,20 - 0,30 (1 H, m), -0,33 - -0,21 (1 H, m), -1,02 - -0,98 (1 H, br. s.); Phổ khối (ESI) 564,1 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 354

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(metylsulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm -1,03 (br s,1 H)-0,26 (br s,1 H) 0,27 (br s,1 H) 0,33 - 0,49 (m, 1 H) 1,51 (s, 3 H) 1,71 - 1,97 (m, 2 H) 2,43 (t, *J*=13,79 Hz, 1 H) 2,78 (m, 2 H) 3,00 (s, 3 H) 3,01 - 3,24 (m, 3 H) 4,44 (br s,1 H) 4,87 (d, *J*=10,56 Hz, 1 H) 6,81 - 6,92 (m, 1 H) 6,96 (s, 1 H) 7,07 - 7,20 (m, 2 H) 7,27 (m, 4 H); Phổ khối (ESI) m/z = 540 (M+1).

VÍ DỤ 355

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(tert-pentyl sulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm -1,11 (br s, 1H), -0,31 (br s, 1H), 0,23 (br s, 1H), 0,36 (br s, 1H), 1,04 (t, *J*=7,53 Hz, 3H), 1,28 - 1,44 (m, 6H), 1,50 (s, 3H), 1,73 - 1,95 (m, 4H), 2,48 (t, *J*=13,89 Hz, 1H), 2,76 (d, *J*=15,26 Hz, 2H), 2,91 (d, *J*=13,11 Hz, 1H), 3,04 - 3,23 (m, 2H), 4,28 (t, *J*=11,15 Hz, 1H), 4,90 - 5,07 (m, 1H), 6,84 - 6,93 (m, 1H), 6,94 - 7,03 (m, 1H), 7,05-7,37 (br s,6H); Phổ khối (ESI) m/z = 594,0 (M+1).

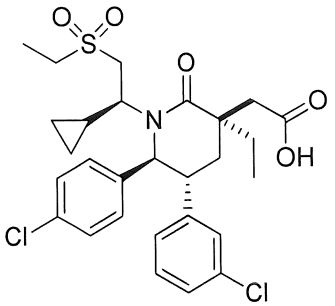
VÍ DỤ 356

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-((2,4-đifl-ophenyl)sulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

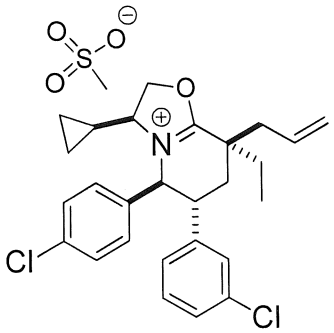
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm -1,06 (br s, 1H), -0,29 (br s, 1H), 0,15 - 0,28 (m, 1H), 0,28 - 0,44 (m, 1H), 1,37 (s, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,77 - 1,95 (m, 2H), 2,48 (t, *J*=13,79 Hz, 1H), 2,67 - 2,85 (m, 1H), 3,07 (d, *J*=14,87 Hz, 1H), 3,13 - 3,32 (m, 2H), 4,65 (br s, 1H), 4,92 (d, *J*=10,56 Hz, 1H), 6,81 - 6,94 (m, 2H), 6,94 - 7,21 (m, 8H), 7,99 (td, *J*=8,31, 6,06 Hz, 1H); MS (ESI) m/e = 636,0 (M+1).

VÍ DỤ 357

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(etylsulf-onyl)etyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



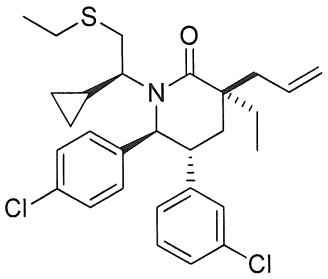
Bước A. (3S,5S,6R,8S)-8-Alyl-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-3-xyclopropyl-8-etyl-2,3,5,6,7,8-hexahyđrooxazolo[3,2-a]pyriđin-4-ium metansulfonat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-hyđroxyetyl)-3-etylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 253, Bước C) theo quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 344, bước A.

.

Bước B. (3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(-etylthio)etyl)-3-etylpiperiđin-2-on



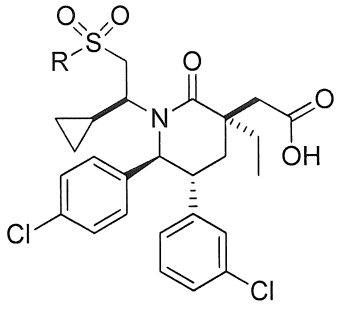
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5S,6R,8S)-8-alyl-6-(3-clophen yl)-5-(4-clophenyl)-3-xyclopropyl-8-etyl-2,3,5,6,7,8-hexahyđrooxazolo[3,2-a]pyriđin-4-ium metansulfonat (theo Ví dụ 357, Bước A) và natri etanthiolat theo phương pháp nêu trong Ví dụ 339.

Bước C. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(etylsulfonyl)etyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(etylthio)etyl)-3-etylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 357, bước B) theo quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 339, bước C.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) □ ppm -0,99 (br s,1 H)-0,25 (br s,1 H) 0,30 (br s,1 H) 0,40 (br s,1 H) 0,98 (t, *J*=7,46 Hz, 3 H) 1,44 (t, *J*=7,58 Hz, 3 H) 1,83 (m, 2 H) 1,92 - 2,09 (m, 2 H) 2,41 (t, *J*=13,69 Hz, 1 H) 2,71 - 2,88 (m, 2 H) 2,94 (d, *J*=13,45 Hz, 1 H) 3,00 - 3,20 (m, 4 H) 4,30 (br. s,, 1 H) 4,92 (d, *J*=10,76 Hz, 1 H) 6,81 - 6,87 (m, 1 H) 6,97 (m, 1 H) 7,08 - 7,26 (m, 3 H);7,30-7,50 (m, 4H); Phổ khối (ESI) m/z = 566 (M+1).

Các hợp chất theo các Ví dụ 358 đến 360 được điều chế từ (3S,5S,6R,8S)-8-alyl-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-3-xyclopropyl-8-etyl-2,3,5,6,7,8-hexahyđrooxazolo[3,2-a]pyriđin-4-ium metansulfonat (theo Ví dụ 357, Bước A) theo quy trình tương tự quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 339 hoặc Ví dụ 340, bằng cách sử dụng lượng tương đương chất phản ứng thích hợp ở bước B.



Ví dụ	R	Phương pháp	Chất phản ứng được sử dụng
358		Ví dụ 339	propan-2-thiolat, được điều chế tại chỗ từ 2-propanthiol và NaH
359		Ví dụ 339	2-metylpropanthiolat, được điều chế tại chỗ từ 2-metylpropan-2-thiol và NaH
360		Ví dụ 340	xyclopropansulfinat

VÍ DỤ 358

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(isopropylsulfonyl)etyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm -1,01 (br s, 1H), -0,27 (br s, 1H), 0,29 (br s, 1H), 0,39 (br s, 1H), 0,98 (t, *J*=7,53 Hz, 3H), 1,33 - 1,52 (m, 6H), 1,71 - 1,94 (m, 2H), 2,01 (q, *J*=7,43 Hz, 2H), 2,42 (t, *J*=13,79 Hz, 1H), 2,70 - 2,95 (m, 3H), 2,99 - 3,24 (m, 3H), 4,28 (br s, 1H), 4,95 (d, *J*=10,56 Hz, 1H), 6,83 - 6,94 (m, 2H), 6,94 - 7,05 (m, 2H), 7,05 - 7,21 (m, 4H); MS (ESI) m/z = 580,0 và 581,9 (M+1).

VÍ DỤ 359

Axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(*tert*-butylsulfonyl)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) □ ppm -1,05 (br s,1 H)-0,29 (br s,1 H) 0,27 (br s,1 H) 0,34 - 0,42 (m, 1 H) 0,98 (t, *J*=7,46 Hz, 3 H) 1,44 (s, 9 H) 1,81 (dd, *J*=13,69, 2,93 Hz, 1 H) 1,87 - 2,11 (m, 3 H) 2,43 (t, *J*=13,82 Hz, 1 H) 2,79 (d, *J*=15,89 Hz, 2 H) 2,95 (d, *J*=13,20 Hz, 1 H) 3,04 - 3,19 (m, 2 H) 4,21 (m, 1 H) 4,97 (d, *J*=10,76 Hz, 1 H) 6,75 - 6,92 (m, 2 H) 6,92 - 7,01 (m, 1 H) 7,06 - 7,17 (m, 3 H) 7,43 (m, 2 H); Phổ khối (ESI) m/z = 594 (M+1).

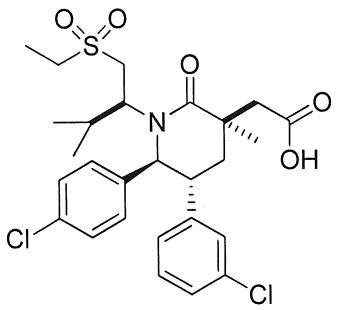
VÍ DỤ 360

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(xyclopropylsulfonyl)etyl)-3-etyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

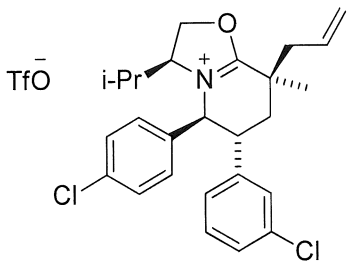
^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) □ ppm -0,99 (br s,1 H) -0,25 (br s,1 H) 0,29 (br s,1 H) 0,36 - 0,45 (m, 1 H) 0,97 (t, *J*=7,46 Hz, 3 H) 1,07 - 1,16 (m, 2 H) 1,21 - 1,34 (m, 2 H) 1,82 (dd, *J*=13,69, 2,93 Hz, 1 H) 1,86 - 1,92 (m, 1 H) 1,92 - 2,14 (m, 2 H) 2,36 - 2,46 (m, 2 H) 2,80 (d, *J*=15,65 Hz, 1 H) 3,03 - 3,16 (m, 3 H) 4,34 (m, 1H) 4,90 (d, *J*=10,51 Hz, 1 H) 6,80 - 6,89 (m, 1 H) 6,92 - 6,99 (m, 1 H) 7,06 - 7,17 (m, 3 H) 7,35 - 7,45 (m, 3 H); Phổ khối (ESI) m/z = 578 (M+1).

VÍ DỤ 361

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(etylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A. (3S,5S,6R,8S)-8-Alyl-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-3-isopropyl-8-metyl-2,3,5,6,7,8-hexahyđrooxazolo[3,2-a]pyriđin-4-ium triflometansulfonat



L-valinol (do Sigma Aldrich, St. Louis, MO cung cấp) (3,64g), (3S/R,5R/S,6R/S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyltetrahyđro-2H-pyran-2-on triệt quang (3. 17g; Ví dụ 261, bước E) và lithi t-butoxit (0,025g) được làm nóng ở dạng nóng chảy trong thời gian 17 giờ bằng cách sử dụng bể dầu đặt ở 135°C. Sau khi làm nguội, chất rắn thủy tinh được hòa tan trong điclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, tiếp theo là dung dịch natri hyđroxit 1N và

sau đó bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat và cô để tạo ra 3,88g hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang. Phần 2,61g (67% tổng khối lượng) của hỗn hợp theo tỷ lệ khoảng 1:1 thu được như nêu trên được hòa tan trong toluen và làm bay hơi đến khô ba lần để loại bỏ hơi ẩm còn sót lại. Điclometan (55ml) và 2,6-đimetylpyriđin (3,3ml, 28,5mmol) được bổ sung vào và dung dịch đã khuấy thu được được làm lạnh đến -50°C trong bể nước đá khô/axetonitril. Triflometansulfonic anhyđrit (2,4ml, 14,27mmol) được bổ sung vào trong khoảng thời gian 10 phút sao cho nhiệt độ bên trong không bao giờ vượt quá -45°C. Sau khi 40 phút, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách bổ sung dung dịch HCl 2M vào. Hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng trong điclometan, rửa bằng dung dịch HCl 2N, nước, và cuối cùng bằng nước muối. Các chất hữu cơ được làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô thành bọt màu vàng nặng khoảng 2,6g. Một phần nguyên liệu này (1,92g,74%) được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng áp suất trung bình bằng cách sử dụng cột loại 120g, rửa giải bằng građien 20% đến 100% axeton trong hexan. Các phân đoạn chứa chất đồng phân không đối quang rửa giải nhanh hơn (kém phân cực hơn) được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bọt màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □ ppm 0,62 (d, *J* = 2,4 Hz, 3 H), 0,64 - 0,74 (m, 4 H), 1,51 (s, 3 H), 2,04 (dd, *J* = 14,1, 3,5 Hz, 1 H), 2,54 - 2,79 (m, 3 H), 3,58 (ddd, *J* = 13,7, 10,8, 3,5 Hz, 1 H), 4,59 (dd, *J* = 10,2, 4,7 Hz, 1 H), 4,67 (dd, *J* = 9,2, 4,9 Hz, 1 H), 5,23 - 5,45 (m, 3 H), 5,71 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 5,83 (ddt, *J* = 17, 9,9, 7,4 Hz, 1 H), 7,06 (t, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 7,11 - 7,16 (m, 1 H), 7,19 (t, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,23 - 7,32 (m, 3 H), 7,39 (br s, 2 H); Phổ khối (ESI) m/z = 442,2 (M^+).

Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(etylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

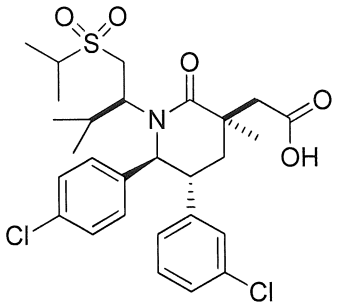
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5S,6R,8S)-8-alyl-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-3-isopropyl-8-metyl-2,3,5,6,7,8-hexahyđrooxazolo[3,2-a]pyriđin-4-ium triflometansulfonat (theo Ví dụ 361, bước A) theo các quy trình tương tự các quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 339, bằng cách sử dụng lượng tương đương etanthiol ở bước B.

^{1}H NMR (500 MHz, *metanol-d*$_4$) □ ppm 0,51 (d, *J* = 7,1 Hz, 3 H), 0,66 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 1,37 (s, 3 H), 1,41 (t, *J* = 7,5 Hz, 3 H), 2,05 (dd, *J* = 13,7, 2,9 Hz, 1 H), 2,18 (dq,

J = 14,2, 6,9 Hz, 1 H), 2,31 (t, *J* = 13,7 Hz, 1 H), 2,62 (d, *J* = 13,7 Hz, 1 H), 3,00 (d, *J* = 13,7 Hz, 1 H), 3,14 - 3,24 (m, 3 H), 3,25 - 3,30 (m, 1 H), 3,57 (ddd, *J* = 13,8, 10,9, 2,9 Hz, 1 H), 4,02 (dd, *J* = 13,9, 10,5 Hz, 1 H), 5,12 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 7,00 (dt, *J* = 7,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,04 - 8,17 (m, 7 H); Phổ khối (ESI) m/z = 554,2 (M+1).

VÍ DỤ 362

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

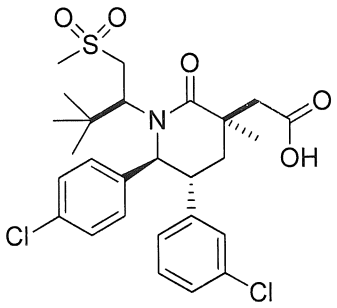


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5S,6R,8S)-8-alyl-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-3-isopropyl-8-metyl-2,3,5,6,7,8-hexahyđrooxazolo[3,2-a]pyriđin-4-ium triflometansulfonat (theo Ví dụ 361, bước A) theo các quy trình tương tự các quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 339, bằng cách sử dụng lượng tương đương propan-2-thiol ở bước B.

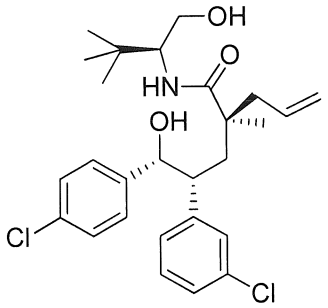
^{1}H NMR (500 MHz, *metanol-d*$_4$) □ ppm 0,50 (d, *J* = 6,9 Hz, 3 H), 0,65 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 1,37 (s, 3 H), 1,41 (d, *J* = 6,9 Hz, 6 H), 2,05 (dd, *J* = 13,6, 2,8 Hz, 1 H), 2,18 (dq, *J* = 14, 6,9 Hz, 1 H), 2,31 (t, *J* = 13,7 Hz, 1 H), 2,61 (d, *J* = 13,5 Hz, 1 H), 2,99 (d, *J* = 13,7 Hz, 1 H), 3,11 (d, *J* = 13,7 Hz, 1 H), 3,25 - 3,29 (m, 1 H), 3,32 - 3,37 (m, 1 H), 3,49 - 3,65 (m, 1 H), 4,01 (dd, *J* = 13,7, 10,5 Hz, 1 H), 5,13 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 6,93 - 7,03 (m, 1 H), 7,03 - 8,23 (m, 7 H); Phổ khối (ESI) m/z = 568,0 (M+1).

VÍ DỤ 363

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-3,3-đimetyl-1-(metylsulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



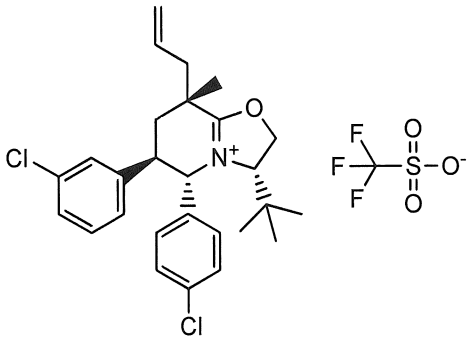
Bước A. (S)-2-((2R,3R)-2-(3-clophenyl)-3-(4-clophenyl)-3-hyđroxypropyl)-N-((S)-1-hyđroxy-3,3-đimetylbutan-2-yl)-2-metylpent-4-enamit



(S)-tert-leuxinol (0,937g, 7,99mmol) và (3S,5R,6R)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyltetrahyđro-2H-pyran-2-on (1g, 2,66mmol; Ví dụ 261, Bước F) được kết hợp trong bình phản ứng và làm tăng nhiệt độ đến 100°C. Sau 2 ngày, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và hòa tan trong etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng 3 x 10ml dung dịch HCl 1N và 1 x 10ml nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,21-7,10 (một loạt m, 5H), 7,07 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 6,97 (m, 2H), 6,87 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,91 (br d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,65 (ddt, J = 17,4, 10,3, 7,3 Hz, 1H), 5,05 (dd, J = 10,5, 2,0 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,02 (dt, J = 7,6, 5,4 Hz, 1H), 2,42 (dd, J = 13,9, 7,1 Hz, 1H), 2,23 (dd, J = 14,7, 5,6 Hz, 1H), 2,05 (dd J = 13,7, 7,6 Hz, 1H), 1,87 (dd, J = 14,4, 7,6 Hz, 1H), 1,17 (s, 3H), 0,92 (s, 9H); Phổ khối (ESI) m/z = 492,2 (M+1).

Bước B. (3S,5S,6R,8S)-8-alyl-3-(tert-butyl)-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-8-metyl-2,3,5,6,7,8-hexahyđrooxazolo[3,2-a]pyriđin-4-ium triflat



2,6-lutiđin (896 µl, 7,72mmol), tiếp theo là dung dịch triflometansulfonic anhyđrit (1M DCM, 4,34ml, 4,34mmol), được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-2-((2R,3R)-2-(3-clophenyl)-3-(4-clophenyl)-3-hyđroxypropyl)-N-((S)-1-hyđroxy-3,3-đimetylbutan-2-yl)-2-metylpent-4-enamit (theo Ví dụ 363, bước A, 950mg, 1,929mmol) trong DCM (19ml) ở -50°C. Tiến trình của phản ứng được theo dõi theo phương pháp LC/MS. Nạp thêm 450ul (2 đương lượng) 2,6-lutiđin, tiếp theo là 1,12 đương lượng triflic anhyđrit (2,16mmol, 2,16 ml 1M dung dịch trong điclometan). Hỗn hợp phản ứng để ấm lên đến 0°C và sau đó được rót vào dung dịch nước $CuSO_4$ bão hòa. 100ml etyl axetat được bổ sung vào hỗn hợp này. Các lớp được tách và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước $CuSO_4$ bão hòa. Các lớp hữu cơ kết hợp được cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký cột trên silicagel (rửa giải: 20% đến 50% axeton trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

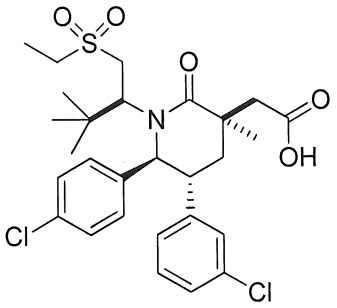
^{1}H-NMR (500 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 7,80 -7,42 (một loạt m, 3H), 7,38-7,28 (một loạt m, 4H), 7,14 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,85 (ddt, J = 17,2, 10,0, 7,3 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,37 (dd, J = 16,9, 1,7 Hz, 1H), 5,22 (dd, J = 10,0, 7,0 Hz, 1H), 5,17 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 9,3, 6,9 Hz, 1H), 3,92 (ddd, J = 9,8, 7,6, 4,2 Hz, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,23 (dd, J = 14,2, 9,5 Hz, 1H), 2,10 (dd, J = 14,2, 4,4 Hz, 1H), 1,08 (s, 3H), 0,62 (s, 9H); Phổ khối (ESI) m/z = 474,2 (M^+).

Bước C. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-3,3-đimetyl-1-(metylsulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5S,6R,8S)-8-alyl-3-(tert-butyl)-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-8-metyl-2,3,5,6,7,8-hexahyđrooxazolo[3,2-a]pyriđin-4-ium triflat (theo Ví dụ 363, Bước B) theo các quy trình tương tự các quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 340, bằng cách sử dụng lượng tương đương natri metansulfinat ở bước B.

VÍ DỤ 364

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(etylsulfonyl)-3,3-đimetylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

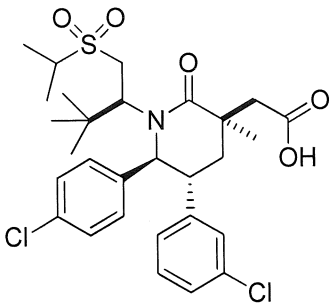


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5S,6R,8S)-8-alyl-3-(tert-butyl)-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-8-metyl-2,3,5,6,7,8-hexahyđrooxazolo[3,2-a]pyriđin-4-ium triflat (theo Ví dụ 363, Bước B) theo các quy trình tương tự các quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 340, bằng cách sử dụng lượng tương đương natri etansulfinat ở bước B.

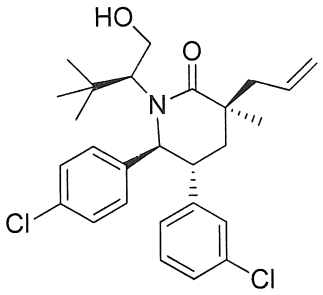
^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 7,13 - 7,60 (m, 4 H), 7,04 - 7,12 (m, 2 H), 6,94 - 7,00 (m, 2 H), 5,90 (ddt, *J*=17,2, 9,8, 7,5 Hz, 1 H), 5,17 - 5,29 (m, 2 H), 5,12 (d, *J*=11,0 Hz, 1 H), 4,27 (dd, *J*=13,2, 11,2 Hz, 1 H), 3,56 (dd, *J*=11,0, 2,2 Hz, 1 H), 3,45 (ddd, *J*=13,8, 10,9, 3,2 Hz, 1 H), 3,03 - 3,14 (m, 2 H), 2,78 (dd, *J*=13,2, 2,2 Hz, 1 H), 2,67 (ABX, J_{AB} = 13,7 Hz, J_{AX} = 8,1 Hz, 1H), 2,61 (ABX J_{AB} = 13,7 Hz, J_{BX} = 6,8 Hz, 1H) (m, 2 H), 2,27 (t, *J*=13,7 Hz, 1 H), 1,81 (dd, *J*=13,6, 3,3 Hz, 1 H), 1,47 (t, *J*=7,5 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 0,71 (s, 9 H); Phổ khối (ESI) m/z = 550,2 (M+1).

VÍ DỤ 365

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(isopropylsulfonyl)-3,3-đimetylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A. (3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxy-3,3-đimetylbutan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



5ml dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5S,6R,8S)-8-alyl-3-(tert-butyl)-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-8-metyl-2,3,5,6,7,8-hexahyđrooxazolo[3,2-a]pyriđin-4-ium triflometansulfonat (290mg, 0,478mmol; Ví dụ 363, Bước B) trong 1,2-đicloetan (4,78ml). Hỗn hợp phản ứng này được làm tăng nhiệt độ đến 50°C trong thời gian 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào phễu chiết và lớp nước được chiết bằng điclometan. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa dung dịch, sấy khô trên $MgSO_4$, lọc và dịch lọc được cô. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký cột bằng cách sử dụng 25% đến 35% etyl axetat trong hexan trên cột silicagel loại 4g tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,50-7,05 (một loạt m, 7H), 6,97 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,87 (dddd, J = 16,9, 10,0, 8,3, 6,6 Hz, 1H), 5,26 (br d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,14 (dd, J = 10,0, 2,2 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,97 (td, J = 10,3, 6,8 Hz, 1H), 2,51 (m, 2H), 2,76 (dd, J = 9,5, 4,4 Hz), 2,65 (dd, J = 13,7, 8,3 Hz, 1H), 2,50 (m, bị mờ bởi dung môi), 2,07 (t, J = 13,5 Hz, 1H), 1,75 (dd, J = 13,2, 3,0 Hz, 1H), 1,12 (s, 3H), 0,63 (s, 9H); Phổ khối (ESI) m/z = 474,2 (M+1).

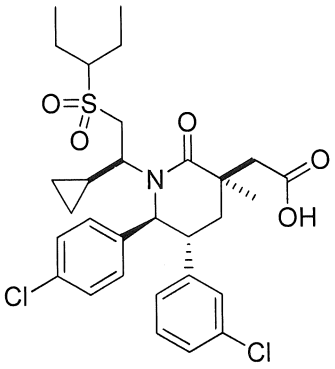
Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(isopropylsulfonyl)-3,3-đimetylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxy-3,3-đimetylbutan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 365, bước A) theo quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 300, thay thế benzenthiol bằng lượng thích hợp propan-2-thiol.

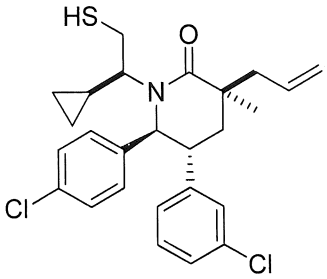
^{1}H-NMR (500 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 12,36 (s, 1H), 7,81 (br s, 1H), 7,48 (br s, 1H), 7,25 (br s, 1H), 7,22 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,15 (ddd, J = 7,8. 2,0, 0,7 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,00 (br d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 13,7, 11,0, 2,6 Hz, 1H), 3,70 (ddd, J = 13,7, 11,0, 2,6 Hz, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,12 (dd, J = 13,4, 2,0, 1H), 2,97 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 2,52 (m, bị mờ bởi dung môi), 2,14 (t, J = 13,2 Hz, 1H), 2,03 (dd, J = 13,4 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,31 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,23 (s, 3H), 0,62 (s, 9H); Phổ khối (ESI) m/z = 582,2 (M+1).

VÍ DỤ 366

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(pentan-3-ylsulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



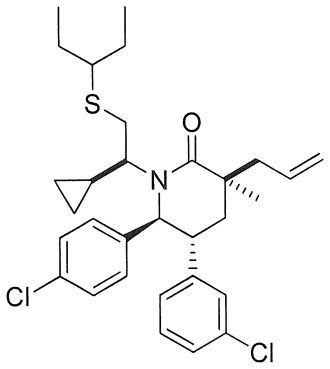
Bước A. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-mercaptoetyl)-3-metylpiperiđin-2-on



Natri hyđrosulfua (105mg, 1,88mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5S,6R,8S)-8-alyl-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-3-xyclopropyl-8-metyl-2,3,5,6,7,8-hexahyđrooxazolo[3,2-a]pyriđin-4-ium metansulfonat (370mg; Ví dụ 349, Bước A) trong DMF (1,6ml). Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được tôi (dung dịch nước NH_4Cl bão hòa), chiết (2×EtOAc) và các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (3×). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký

trên silicagel (24g SiO_2, građien rửa giải 10% đến 40% EtOAc trong hex) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước B. (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(pentan-3-ylthio)etyl)-3-metylpiperiđin-2-on



Dung dịch natri hyđrua 60% trong dầu khoáng (17mg, 0,41mmol) ở 25°C được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-mercaptoetyl)-3-metylpiperiđin-2-on (49mg, 0,10mmol; Ví dụ 366, Bước A) và 3-brompentan (51µl, 0,41mmol) trong DMF (0,52ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 25°C trong 1 giờ và sau đó được tăng nhiệt độ đến 60°C. Sau khi được khuấy ở 60°C qua đêm, hỗn hợp phản ứng được tôi (dung dịch nước axit xitric 10%), chiết (2×EtOAc), và rửa (3×nước muối). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký trên silicagel (4g SiO_2, 9% và 18% EtOAc/hex) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước C. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(pentan-3-ylsulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

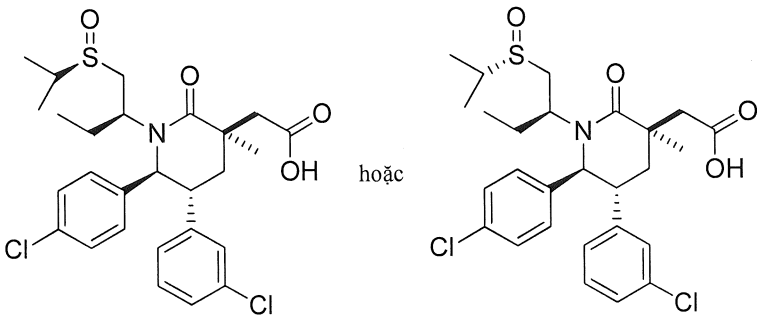
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(pentan-3-ylthio)etyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 366, Bước B) theo các quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 71, Bước F.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 7,20 - 7,34 (3 H, m), 7,06 - 7,16 (3 H, m), 6,93 - 6,98 (1 H, s), 6,83 - 6,90 (1 H, m), 4,93 (1 H, d, *J*=10,6 Hz), 4,35 (1 H, br, s), 3,05 - 3,20 (2 H, m), 2,65 - 2,92 (4 H, m), 2,46 (1 H, t, *J*=13,8 Hz), 1,92 - 2,11 (2 H, m), 1,75 - 1,91 (4 H, m), 1,50 (3 H, s), 1,06 - 1,19 (6 H, m), 0,32 - 0,42 (1 H, m), 0,18

- 0,28 (1 H, m), -0,35 - -0,25 (1 H, m), -1,12 - -1,02 (1 H, m); Phổ khối (ESI) m/z = 594,2 $[M+H]^+$.

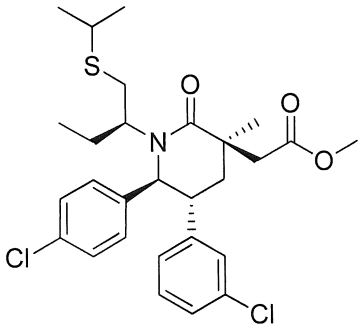
VÍ DỤ 367

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-((S)-isopropylsulfinyl)-butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-((R)-isopropylsulfinyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic; chất đồng phân phân cực rõ hơn



Bước A. Metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(isopropylthi-o)

butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat

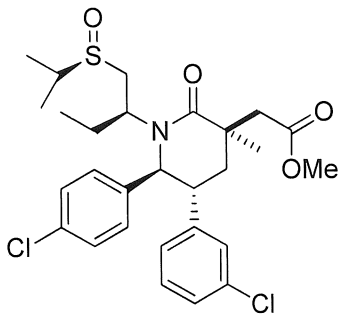


Hợp chất nêu trên thu được từ metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat (theo Ví dụ 186, Bước A, 187mg, 0,391mmol) và propan-2-thiol (119mg, 1,56mmol) theo quy trình tương tự quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 300, Bước A, bằng cách sử dụng lượng thích hợp propanthiol và cho phản ứng trong tổng thời gian 3 giờ. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký trên silicagel (12g, SiO_2, 5% đến 20% EtOAc/Hex) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng nhạt.

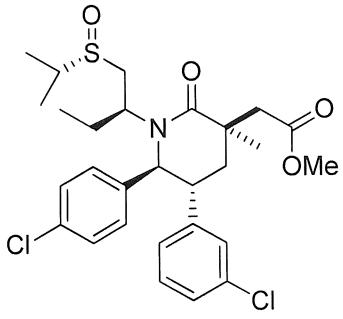
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 7,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,05 - 7,18 (m, 2H), 7,02 (t, *J* = 1,7 Hz, 2H), 6,79 (td, *J* = 1,4, 7,4 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H),

3,70 (s, 3H), 3,41 (dd, J = 11, 12,7 Hz, 1H), 3,16 (ddd, J = 3,1, 10,6, 13,6 Hz, 1H), 2,82 - 2,94 (m, 2H), 2,67 - 2,79 (m, 2H), 2,57 (dd, J = 4,1, 12,9 Hz, 1H), 2,16 - 2,27 (m, 1H), 1,97 - 2,12 (m, 2H), 1,57 (ddd, J = 3,8, 7,8, 14. Hz, 1H), 1,41 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,29 - 1,34 (m, 5H), 0,49 (d, J = 15,3 Hz, 3H); Phổ khối (ESI) m/z = 558,1 $[M-H]^-$, 560,1 $[M+H]^+$.

Bước B. Metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-((S)-isopropylsulfinyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat và metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-((R)-isopropylsulfinyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat



và



Axit 3-clobenzoperoxoic (45,4mg, 0,203mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(isopropylthio)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat (136mg, 0,253mmol; Ví dụ 367, Bước A) trong DCM (3ml) ở 0°C. Sau 1 giờ ở 0°C, phản ứng được theo dõi theo phương pháp LCMS (MS (ESI) 552,2 $[M+H]^+$, 554,0 $[M-H]^-$) thể hiện mức độ chuyển hóa 60%. Tại thời điểm này, thêm 0,2 đương lượng axit 3-chorobenzoperoxoic được bổ sung vào. Phản ứng này lại được theo dõi sau 2 giờ thể hiện mức độ chuyển hóa 85% và được tôi tại thời điểm này bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa dung dịch. Dung dịch này được chiết bằng EtOAc và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và dịch lọc được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (12g, SiO_2, 10% đến 60% EtOAc/hexan, 50 phút) để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang theo tỷ lệ 2:1, ở dạng dầu màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ ppm 7,20 - 7,29 (m, 4H), 7,20 - 7,26 (m, 2H), 7,19 - 7,20 (m, 1H), 7,04 - 7,20 (m, 6H), 6,95 - 7,02 (m, 2H), 6,82 - 6,95 (m, 2H), 4,75 - 4,90 (m, 1H), 3,62 - 3,74 (m, 5H), 3,37 - 3,48 (m, 1H), 3,07 - 3,32 (m, 3H), 2,59 - 2,95

(m, 6H), 1,93 - 2,33 (m, 5H), 1,47 - 1,74 (m, 3H), 1,22 - 1,42 (m, 17H), 0,79 - 0,95 (m, 2H), 0,37 - 0,56 (m, 4H); Phổ khối (ESI) m/z = 552,2[M-H]$^-$, 554,0 [M+H]$^+$.

Bước C. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-((S)-isopropylsulfinyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-((R)-isopropylsulfinyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic; chất đồng phân phân cực rõ hơn

Lithi hyđroxit (43,3mg, 1,810mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-((S)-isopropylsulfinyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat và metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-((R)-isopropylsulfinyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat (100mg, 0,181mmol, ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân theo tỷ lệ 2:1; Ví dụ 267, Bước B) trong MeOH/THF/H_2O (1ml/2ml/1ml). Hỗn hợp phản ứng này được để khuấy trong thời gian 18 giờ. Sau giai đoạn này, hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng dung dịch HCl 1N và chiết bằng EtOAc (3 x 10ml). Các chất hữu cơ được gom, rửa bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không. thô nguyên liệu được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột C_{18} 5mm điều chế Gemini^{TM}; do Phenomenex, Torrance, CA cung cấp; građien rửa giải 25% đến 55% MeCN trong nước, khi cả hai dung môi đều chứa 0,1% TFA, phương pháp 30 phút) để tạo ra một trong số các hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất đồng phân phân cực rõ hơn (t_R = 21,45 phút)

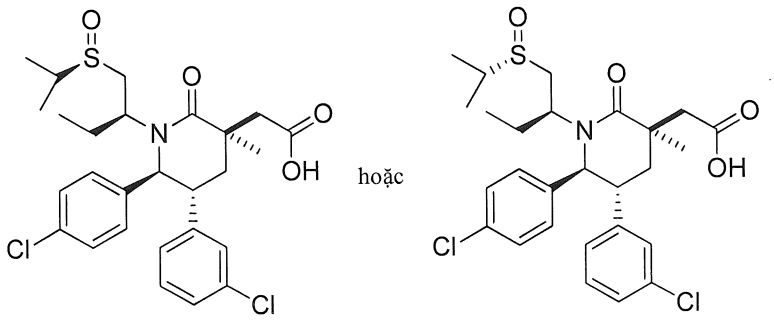
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,00 - 7,17 (m, 4H), 6,80 - 6,98 (m, 2H), 4,80 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,53 - 3,73 (m, 1H), 3,11 - 3,30 (m, 2H), 2,68 - 3,00 (m, 4H), 1,97 - 2,29 (m, 3H), 1,40 - 1,54 (m, 4H), 1,36 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,28 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,41 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); Phổ khối (ESI) 538,2 [M-H]$^-$, 540,2 [M+H]$^+$.

Bước rửa giải tiếp hợp chất điều chế được theo Ví dụ 367 tạo ra chất đồng phân kém phân cực hơn:

VÍ DỤ 368

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-((S)-isopropylsulfinyl)-butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-

clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-((R)-isopropylsulfinyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic;

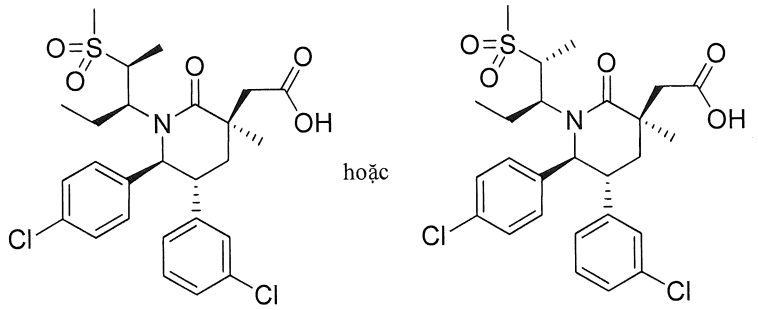


Chất đồng phân kém phân cực hơn (t_R = 21,45 phút).

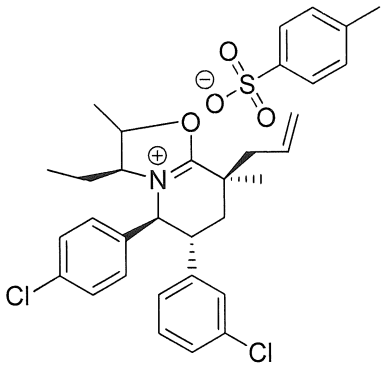
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,23 - 7,27 (m, 2H), 7,10 (td, *J* = 7,9, 15,7 Hz, 4H), 6,96 (s, 1H), 6,81 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,07 - 3,54 (m, 3H), 2,70 - 3,01 (m, 3H), 2,58 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 2,27 - 2,40 (m, 1H), 2,01 - 2,17 (m, 1H), 1,95 (dd, *J* = 2,6, 13,8 Hz, 1H), 1,55 - 1,69 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,23 - 1,35 (m, 6H), 0,52 (d, *J* = 14,3 Hz, 3H); Phổ khối (ESI) m/z = 538,2 $[M-H]^-$, 540,2 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 369

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((2S,3S)-2-(metylsulfonyl)pentan-3-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((2R,3S)-2-(metylsulfonyl)pentan-3-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

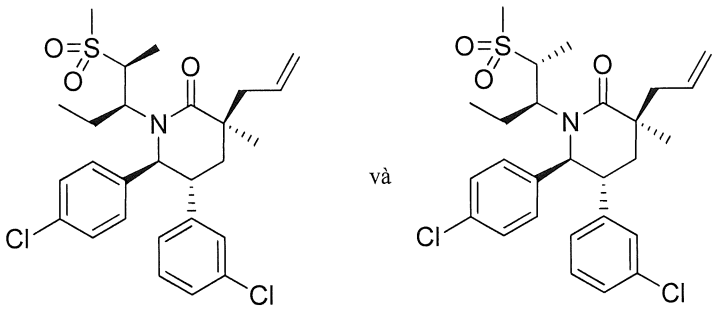


Bước A. (3S,5S,6R,8S)-8-Alyl-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-3-etyl-2,8-đimetyl-2,3,5,6,7,8-hexahyđrooxazolo[3,2-a]pyriđin-4-ium 4-metylbenzensulfonat



Axit p-toluensulfonic monohyđrat (930mg, 4,89mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S)-2-hyđroxypentan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (2,25g, 4,89mmol; Ví dụ 151, Bước C) trong toluen (65ml). Sau khi gia nhiệt để hồi lưu bằng cách sử dụng thiết bị Dean-Stark trong thời gian 2,5 giờ, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bột màu vàng nhạt.

Bước B. (3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((2S,3S)-2-(metylsulfonyl)pentan-3-yl)piperiđin-2-on và (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((2R,3S)-2-(metylsulfonyl)pentan-3-yl)piperiđin-2-on



Hỗn hợp phản ứng này được để trong bình phản ứng ở áp suất cao. Natri metansulfinat (0,166g, 1,627mmol) ở 25°C được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5S,6R,8S)-8-alyl-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-3-etyl-2,8-đimetyl-2,3,5,6,7,8-hexahyđrooxazolo[3,2-a]pyriđin-4-ium 4-metylbenzensulfonat (0,200g, 0,325mmol; Ví dụ 370, bước A) trong axetonitril (2ml). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm tăng nhiệt độ đến 110°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa, chiết (2×EtOAc) và rửa (2×nước muối). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (40g SiO_2, gradien rửa giải, 20% đến 40% EtOAc

trong hexan) tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm hai chất đồng phân lập thể.

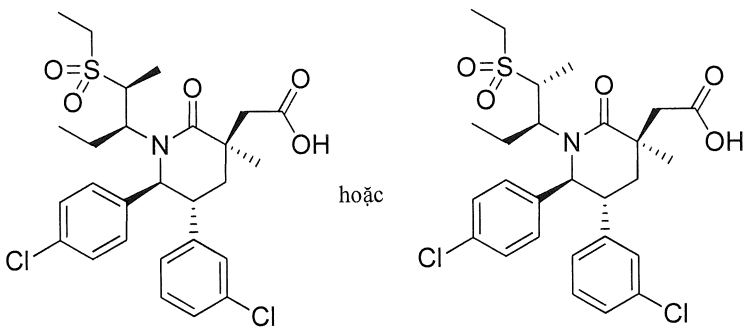
Bước C. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((2S,3S)-2-(-metylsulfonyl)pentan-3-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-c-lophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((2R,3S)-2-(metylsulfonyl)pentan-3-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục thu được từ hỗn hợp gồm 3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophe-nyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((2S,3S)-2-(metylsulfonyl)pentan-3-yl)piperiđin-2-on và (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((2R,3S)-2-(metylsul-fonyl)pentan-3-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 370, Bước B) theo quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 71, Bước F. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột C_{18} 5µm điều chế Gemini™; do Phenomenex, Torrance, CA cung cấp; chất rửa giải: 40% đến 60% axetonitril, nước, 0,1%TFA, građien rửa giải) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất đồng phân rửa giải ra đầu tiên là một chất đồng phân lập thể.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 0,46 (t, *J*=7,5 Hz, 3 H) 1,55 (s, 3 H) 1,60 (d, *J*=7,2 Hz, 3 H) 1,78 - 1,81 (m, 1 H) 1,84 - 1,93 (m, 1 H) 2,29 - 2,43 (m, 2 H) 2,72 (d, *J*=15,5 Hz, 1 H) 2,93 (s, 3 H) 2,97 - 3,09 (m, 2 H) 3,14 (m, 1 H) 3,53 (m, 1 H) 5,00 (d, *J*=10,6 Hz, 1 H) 6,82 (m, 1 H) 6,92 - 6,97 (m, 1 H) 7,07 - 7,18 (m, 2 H), 7,27 (m, 4 H); Phổ khối (ESI) m/z = 540 (M+1).

VÍ DỤ 370

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2S,3S)-2-(etylsulfonyl)pentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2R,3S)-2-(etylsulfonyl)pentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic; chất đồng phân rửa giải ra đầu tiên



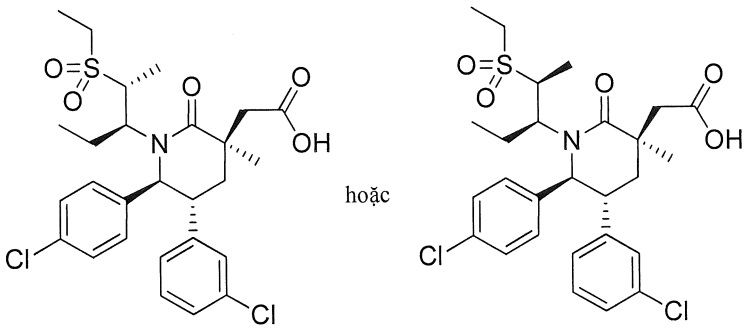
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5S,6R,8S)-8-alyl-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-3-etyl-2,8-đimetyl-2,3,5,6,7,8-hexahyđrooxazolo[3,2-a]pyriđin-4-ium 4-metylbenzensulfonat (theo Ví dụ 369, Bước A) theo quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 369, thay thế natri metansulfinat ở bước B bằng natri etansulfinat. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột C_{18} 5mm điều chế Gemini™; do Phenomenex, Torrance, CA cung cấp; chất rửa giải: građien rửa giải 40% đến 60% axetonitril, nước, 0,1%TFA) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất đồng phân rửa giải ra đầu tiên là một chất đồng phân lập thể.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 0,45 (t, *J*=7,53 Hz, 3 H) 1,41 (t, *J*=7,53 Hz, 3 H) 1,48 - 1,62 (m, 6 H) 1,69 - 1,92 (m, 2 H) 2,29 - 2,43 (m, 2 H) 2,70 (d, *J*=15,45 Hz, 1 H) 2,92 - 3,19 (m, 5 H) 3,49 - 3,56 (m, 1 H) 5,02 (d, *J*=10,56 Hz, 1 H) 6,84 (dt, *J*=6,99, 1,88 Hz, 1 H) 6,95 (t, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,08 - 7,19 (m, 3 H) 7,25 (br s, 3 H); Phổ khối (ESI) m/z = 554 (M+1).

Rửa giải tiếp tạo ra:

VÍ DỤ 371

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2R,3S)-2-(etylsulfonyl)pentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2S,3S)-2-(etylsulfonyl)pentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic; chất đồng phân rửa giải ra thứ hai



Hợp chất nêu ở đề mục thu được trong Ví dụ 370 ở dạng chất đồng phân rửa giải ra thứ hai.

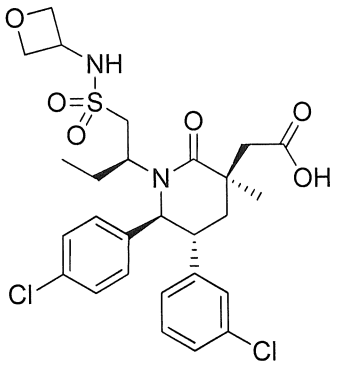
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 0,20 (t, *J*=7,63 Hz, 3 H) 1,12 - 1,30 (m, 3 H) 1,30 - 1,45 (m, 6 H) 1,45 - 1,60 (m, 1 H) 1,71 - 1,80 (m, 1 H) 1,85 - 1,98 (m, 1 H) 2,40 (t, *J*=13,79 Hz, 1 H) 2,63 (d, *J*=15,26 Hz, 1 H) 2,86 - 3,09 (m, 5 H) 4,05 - 4,19 (m, 1

H) 4,93 (d, *J*=10,76 Hz, 1 H) 6,78 (dt, *J*=6,90, 1,93 Hz, 1 H) 6,89 (t, *J*=1,96 Hz, 1 H) 6,95 - 7,11 (m, 4 H) 7,11 - 7,25 (m, 2 H); Phổ khối (ESI) m/z = 554 (M+1).

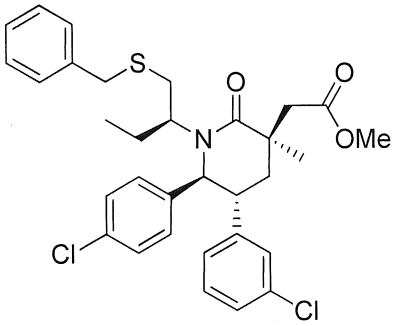
VÍ DỤ 372

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-(oxetan-3-yl)

sulfamoyl)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

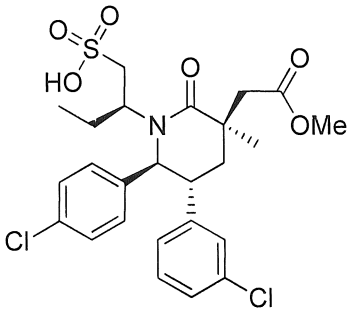


Bước A. Metyl 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(benzylthio)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clo phenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat



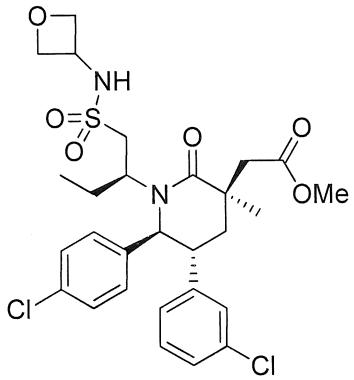
Benzyl mercaptan (0,106ml, 0,90mmol), tiếp theo là xyanometylentributylphosphoran (0,235ml, 0,896mmol; do TCI cung cấp), được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat (214,4mg, 0,448mmol; Ví dụ 186, Bước A) trong toluen (2,0ml). Dung dịch này được đun nóng ở 100°C trong 3,75 giờ, sau đó được cô trong chân không. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký trên silicagel (12g SiO_2, 0% đến 50% EtOAc trong hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu không màu.

Bước B. Axit (S)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-(2-metoxy-2-oxoetyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butan-1-sulfonic



Hyđro peroxit (dung dịch nước 31,3%, 0,23ml, 2,35mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(benzylthio)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat (1,31g, 2,24mmol; Ví dụ 372, Bước A) trong axit axetic (9,5ml) và nước (1,0ml). Dung dịch thu được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, sau đó khí clo được sục vào phản ứng trong thời gian một phút. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ, hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không, sau đó một vài ml benzen khan được bổ sung vào và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Quy trình này được lặp lại vài lần để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu vàng. Nguyên liệu thô này được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo không cần tinh chế.

Bước C. Metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-(oxetan-3-yl)sulfamoyl)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat



Oxalyl clorua (0,061ml, 0,70mmol), tiếp theo là DMF (2 giọt), được bổ sung vào dung dịch chứa axit (S)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-(2-metoxy-2-oxoetyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butan-1-sulfonic (189,8mg, 0,35mmol; Ví dụ 372, Bước B) trong điclometan (5,0ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 giờ, sau đó được cô trong chân không. Chất trung gian sulfonyl clorua được hòa tan trong điclometan (5,0ml), sau đó được xử lý bằng 3-oxetanamin (50,0mg, 0,684mmol; do Pharmablock R & D Co. Ltd., Nanjing,

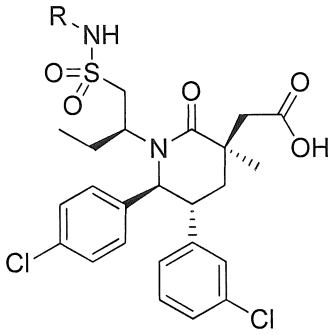
China cung cấp) và *N*,*N*-điisopropyletylamin (0,122ml, 0,699mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng metanol (2,0ml), sau đó được cô trong chân không. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký trên silicagel (4g SiO_2, 0% đến 50% EtOAc trong hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu không màu.

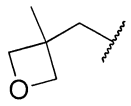
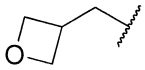
Bước D. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-(oxetan-3-yl)sulfamoyl)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Dung dịch lithi hyđroxit 1N (3,0ml, 3,0mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-(oxetan-3-yl)sulfamoyl)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat (41,1mg, 0,069mmol; Ví dụ 372, Bước C) trong THF (2,0ml) và MeOH (1,0ml). Huyền phù này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ, sau đó được axit hóa đến độ pH=4 bằng cách sử dụng dung dịch HCl 1N, và sau đó được cô trong chân không. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký trên silicagel (4g SiO_2, 5% đến 25% gradien hỗn hợp MeOH/axeton theo tỷ lệ 1:6,5 trong hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. Nguyên liệu này được tinh chế tiếp theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột C_{18}, 30 x 250mm, 5µm Eclipse Plus; do Agilent, Santa Clara, CA cung cấp) (rửa giải: 0,1% TFA trong axetonitril/nước, gradien 30% đến 60% trong 25 phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, *metanol-d*$_4$) □ ppm 0,39 (t, *J*=7,5 Hz, 3 H) 1,38 (s, 3 H) 1,45 - 1,56 (m, 1 H) 1,91 - 2,01 (m, 1 H) 2,02 - 2,08 (m, 1 H) 2,26 (t, *J*=13,7 Hz, 1 H) 2,59 (d, *J*=13,7 Hz, 1 H) 2,88 - 2,99 (m, 2 H) 3,07 - 3,19 (m, 1 H) 3,34 - 3,41 (m, 2 H) 3,91 - 4,01 (m, 1 H) 4,55 - 4,66 (m, 3 H) 6,91 - 6,97 (m, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 7,10 - 7,19 (m, 3 H) 7,28 (br s, 3 H); Phổ khối (ESI) m/z = 583,2 $[M+H]^+$.

Các hợp chất theo các Ví dụ 373 và 374 được điều chế từ axit (S)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-(2-metoxy-2-oxoetyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butan-1-sulfonic (theo Ví dụ 372, Bước B) theo các quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 372, thay thế 3-oxetanamin ở bước B bằng chất phản ứng thích hợp.



Ví dụ	R	Chất phản ứng được sử dụng
373		(3-metyloxetan-3-yl) metanamin (Do Pharmablock R & D Co. Ltd., Nanjing, China cung cấp)
374		oxetan-3-ylmetanamin (Do Pharmablock R & D Co. Ltd., Nanjing, China cung cấp)

VÍ DỤ 373

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-((3-metyl-oxetan-3-yl)metyl)sulfamoyl)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (500 MHz, *metanol-d4*) □ ppm 0,42 (t, *J*=7,58 Hz, 3 H) 1,25 (s, 2 H) 1,34 (s, 3 H) 1,39 (s, 3 H) 1,53 (ddd, *J*=14,24, 7,76, 3,18 Hz, 1 H) 1,97 - 2,08 (m, 2 H) 2,16 (s, 1 H) 2,18 (s, 1 H) 2,29 (t, *J*=13,69 Hz, 1 H) 2,57 - 2,64 (m, 1 H) 2,95 (d, *J*=13,45 Hz, 1 H) 3,00 - 3,06 (m, 1 H) 3,19 (br s, 1 H) 3,35 - 3,42 (m, 1 H) 4,04 (t, *J*=12,35 Hz, 1 H) 4,37 (d, *J*=6,11 Hz, 1 H) 4,54 (d, *J*=6,11 Hz, 1 H) 4,91 (d, *J*=10,76 Hz, 1 H) 6,96 (d, *J*=7,34 Hz, 1 H) 7,03 (s, 1 H) 7,11 - 7,20 (m, 3 H) 7,28 (br s, 3 H); Phổ khối (ESI) 611,2 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 374

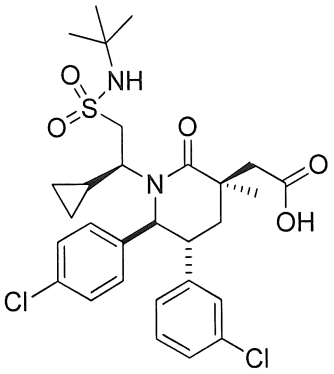
Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-(oxetan-3-y-lmetyl)sulfamoyl)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (500 MHz, *metanol-d4*) □ ppm 0,41 (t, *J*=7,58 Hz, 3 H) 1,38 (s, 3 H) 1,46 - 1,59 (m, 1 H) 2,01 - 2,08 (m, 2 H) 2,28 (t, *J*=13,69 Hz, 1 H) 2,60 (d, *J*=13,69 Hz, 1 H) 2,94 (d, *J*=13,69 Hz, 1 H) 3,03 (d, *J*=12,47 Hz, 1 H) 3,10 - 3,25 (m, 3 H) 3,34 - 3,42 (m, 2 H) 3,95 - 4,07 (m, 1 H) 4,42 - 4,51 (m, 2 H) 4,76 - 4,82 (m, 2 H) 4,88 - 4,91 (m,

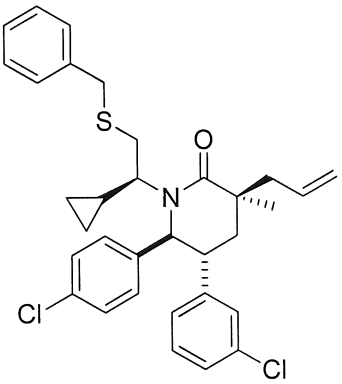
1 H) 6,95 (dt, *J*=7,03, 1,62 Hz, 1 H) 7,00 - 7,04 (m, 1 H) 7,09 - 7,18 (m, 3 H) 7,28 (br s, 3 H); Phổ khối (ESI) 597,1 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 375

Axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(N-(*tert*-butyl)sulfamoyl)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A. (3S,5R,6S)-3-Alyl-1-((S)-2-(benzylthio)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on



Hỗn hợp gồm (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-hyđroxyetyl)-3-metylpiperiđin-2-on (1,35g, 2,94mmol; Ví dụ 252, Bước A), benzyl mercaptan (0,691ml, 5,89mmol) và 2-(tributylphosphoranyliđen) trong axetonitril (1,579ml, 5,89mmol) được làm tăng nhiệt độ đến 100°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và chiết bằng 80ml EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 50% EtOAc/hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

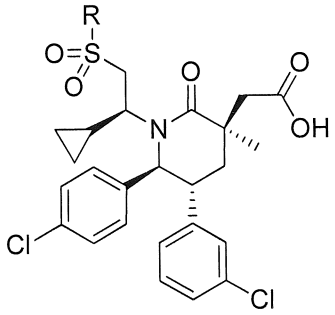
Phổ khối (ESI) m/z = 564,1 (M+1).

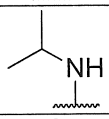
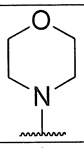
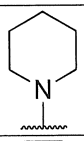
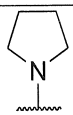
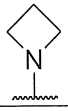
Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(N-(*tert*-butyl)sulfamoyl)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

1,3-điclo-5,5-đimetylimiđazoliđin-2,4-đion (0,052g, 0,266mmol) (do Alfa Aesar, Ward Hill, MA cung cấp) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-1-((S)-2-(benzylthio)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on (0,075g, 0,133mmol; Ví dụ 375, Bước A) trong 5ml hỗn hợp gồm MeCN/HOAc /H_2O (theo tỷ lệ 40:1,5:1) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C đến 5°C trong thời gian 2 giờ. Dung dịch này được bổ sung vào hỗn hợp gồm *tert*-butylamin (97mg, 140□l, 5,0 đương lượng) và DIEA (5,0 đương lượng) trong 2ml DCM ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Các dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng 30% đến 80% EtOAc/hexan để tạo ra sulfonamit tương ứng. Sulfonamit này được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở đề mục theo quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 71, Bước F. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp pha đảo (40% đến 90% axetonitril trong nước, građien với 0,1% TFA) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm -1,09 (br s, 1 H), -0,26 (br s, 1 H), 0,19 - 0,50 (m, 2 H), 1,42 (s, 9 H), 1,54 (s, 3 H), 1,88 (d, *J*=13,30 Hz, 2 H), 2,48 (d, *J*=12,32 Hz, 1 H), 2,76 (d, *J*=15,26 Hz, 1 H), 2,97 - 3,26 (m, 3 H), 4,14 - 4,52 (m, 2 H), 4,82 (d, *J*=10,76 Hz, 1 H), 6,86 (d, *J*=5,87 Hz, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 7,06 - 7,22 (m, 3 H), 7,29 (br s, 3 H). Phổ khối (ESI) m/z = 595,2 (M+1).

Các hợp chất theo các Ví dụ 376 đến 382 được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-1-((S)-2-(benzylthio)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 375, Bước A) theo các quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 375, thay thế *tert*-butylamin ở bước B bằng chất phản ứng thích hợp.



Ví dụ	R	Chất phản ứng được sử dụng
376		metylamin
377		đimetylamin
378		isopropylamin
379		morpholin
380		piperiđin
381		pyroliđin
382		azetiđin

VÍ DỤ 376

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-metyl-sulfamoyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm -1,13 - -0,88 (m, 1 H), -0,23 (br s, 1 H), 0,23 - 0,50 (m, 2 H), 1,51 (s, 3 H), 1,70 – 1,89 (m, 1 H), 2,10 - 2,16 (m, 1 H), 2,21 - 2,32 (m, 1 H), 2,40 - 2,51 (m, 1 H), 2,78 (d, *J*=15,26 Hz, 1 H), 2,84 (d, *J*=3,52 Hz, 3 H), 2,93 - 3,06 (m, 1 H), 3,07 - 3,23 (m, 2 H), 3,52 - 3,67 (m, 1 H), 4,82 (d, *J*=10,37 Hz, 1 H), 6,83 (d, *J*=7,24 Hz, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 7,12 - 7,15 (m, 3 H), 7,19 - 7,27 (m, 3 H). Phổ khối (ESI) m/z = 553,0. (M+1).

VÍ DỤ 377

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N,N-đi-metylsulfamoyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm -1,07 (br s, 1 H), -0,28 (br s, 1 H), 0,18 - 0,44 (m, 2 H), 1,53 (s, 3 H), 1,87 (dd, *J*=13,79, 2,84 Hz, 2H), 2,50 (t, *J*=13,79 Hz, 1 H), 2,60 (br s, 1H), 2,73 - 2,84 (m, 2 H), 2,90 (s, 6 H), 3,07 - 3,19 (m, 2 H), 4,19 (t,

J=12,42 Hz, 1 H), 4,83 (d, *J*=10,56 Hz, 1 H), 6,83 - 6,89 (m, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 7,07 - 7,16 (m, 3 H), 7,27 (br s, 3 H). Phổ khối (ESI) m/z = 567,0 (M+1).

VÍ DỤ 378

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(N-isopropylsulfamoyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm -1,08 (br s, 1 H), -0,27 (br s, 1 H), 0,19 - 0,49 (m, 2 H), 1,22 - 1,33 (m, 6 H), 1,50 (s, 3 H), 1,67 - 1,99 (m, 2 H), 2,44 (br s, 1 H), 2,58 (br s, 1 H), 2,77 (d, *J*=14,87 Hz, 1 H), 2,98 (d, *J*=10,76 Hz, 1 H), 3,02 - 3,25 (m, 2 H), 3,64 (d, *J*=6,26 Hz, 1 H), 4,10 - 4,46 (m, 1 H), 4,81 (d, *J*=10,56 Hz, 1 H), 6,84 (d, *J*=6,46 Hz, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 7,06 - 7,16 (m, 3 H), 7,27 (br s, 3 H). Phổ khối (ESI) m/z = 581,2 (M+1).

VÍ DỤ 379

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(morpholinosulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm -1,06 (br s, 1 H), -0,29 (br s, 1 H), 0,19 - 0,44 (m, 2 H), 1,50 (s, 3 H), 1,79 - 1,94 (m, 2 H), 2,47 (t, *J*=13,89 Hz, 1 H), 2,60 (br s, 1 H), 2,79 (d, *J*=15,06 Hz, 2 H), 3,08 (d, *J*=15,06 Hz, 1 H), 3,11 - 3,20 (m, 1 H), 3,24 - 3,30 (m, 4 H), 3,77 - 3,83 (m, 4 H), 4,22 (t, *J*=12,52 Hz, 1 H), 4,82 (d, *J*=10,76 Hz, 1 H), 6,86 (d, *J*=7,04 Hz, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 7,06 - 7,16 (m, 3 H), 7,21 - 7,33 (m, 3 H). Phổ khối (ESI) m/z = 609,2 (M+1).

VÍ DỤ 380

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(piperiđin-1-ylsulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm -1,09 (br s, 1 H), -0,30 (br s, 1 H), 0,20 - 0,43 (m, 2 H), 1,53 (s, 3 H), 1,56 - 1,62 (m, 2 H), 1,63 - 1,96 (m, 5 H), 2,00 - 2,13 (m, 1 H), 2,52 (t, *J*=13,79 Hz, 1 H), 2,60 (br s, 1 H), 2,71 - 2,81 (m, 2 H), 3,07 - 3,20 (m, 2 H), 3,24 (t, *J*=5,28 Hz, 4 H), 4,13 (d, *J*=13,11 Hz, 1 H), 4,85 (d, *J*=10,76 Hz, 1 H), 6,86 (d, *J*=7,04 Hz, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 7,07 - 7,18 (m, 3 H), 7,23 - 7,38 (m, 3 H). Phổ khối (ESI) m/z = 607,2 (M+1).

VÍ DỤ 381

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(pyroliđin-1-ylsulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm -1,08 (br s, 1 H), -0,28 (br s, 1 H), 0,17 - 0,42 (m, 2 H), 1,52 (s, 3 H), 1,81 (br s, 1 H), 1,88 (dd, *J*=13,79, 2,84 Hz, 1 H), 1,94 - 2,01 (m, 4 H), 2,50 (t, *J*=13,79 Hz, 1 H), 2,62 (br s, 1 H), 2,78 (d, *J*=15,06 Hz, 1 H), 2,86 (d, *J*=12,13 Hz, 1 H), 3,05 - 3,20 (m, 2 H), 3,28 - 3,45 (m, 4 H), 4,24 (br s, 1 H), 4,84 (d, *J*=10,56 Hz, 1 H), 6,89 (d, *J*=6,65 Hz, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 7,07 - 7,19 (m, 3 H), 7,21 - 7,37 (m, 3 H). Phổ khối (ESI) m/z = 593,0 (M+1).

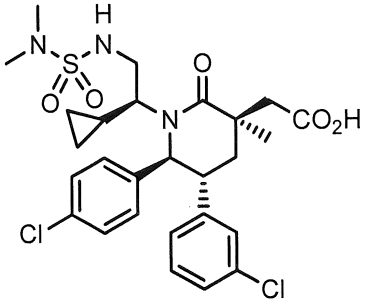
VÍ DỤ 382

Axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(azetiđin-1-ylsulfonyl)-1-xyclopropyletyl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

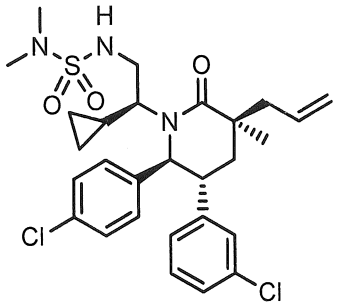
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm -1,07 (br s, 1 H), -0,28 (br s, 1 H), 0,18 - 0,44 (m, 2 H), 1,51 (s, 3 H), 1,80 (br s, 1 H), 1,90 (dd, *J*=13,79, 2,84 Hz, 1 H), 2,31 (quin, *J*=7,68 Hz, 2 H), 2,45 (t, *J*=13,79 Hz, 1 H), 2,60 (br s, 1 H), 2,74 - 2,82 (m, 1 H), 2,94 (d, *J*=13,69 Hz, 1 H), 3,07 (d, *J*=14,87 Hz, 1 H), 3,16 (ddd, *J*=13,74, 10,71, 2,74 Hz, 1 H), 3,94 - 4,06 (m, 4 H), 4,27 (br s, 1 H), 4,82 (d, *J*=10,56 Hz, 1 H), 6,81 - 6,88 (m, 1 H), 6,97 (m, 1 H), 7,07 - 7,17 (m, 3 H), 7,24 - 7,28 (m, 3 H). Phổ khối (ESI) m/z = 579,0 (M+1).

VÍ DỤ 383

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-((N,N-đimetylsulfamoyl)amino)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A. (3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-[(1S)-1-xyclopropyl-2-[(đimetylsulfamoyl)amino]etyl]-3-metyl-3-(prop-2-en-1-yl)piperiđin-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-hyđroxyetyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 252, Bước A) và N,N-đimetylsulfamit (do TCI America, Portland, OR cung cấp) theo quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 202, Bước C.

Phổ khối (ESI) m/z = 561,5 (M+1).

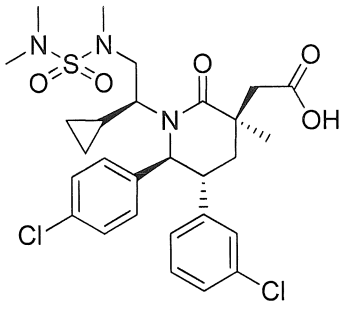
Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-((N,N-đimetylsulfamoyl)amino)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-[(1S)-1-xyclopropyl-2-[(đimetylsulfamoyl)amino]etyl]-3-metyl-3-(prop-2-en-1-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 383, Bước A) theo quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 226, Bước D.

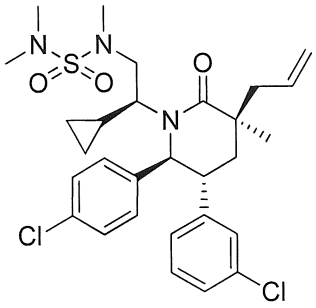
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm -0,34 (br s, 1H), 0,02 - 0,19 (m, 1H), 0,42 - 0,60 (m, 2H), 1,14 (br s, 1H), 1,40 - 1,52 (m, 4H), 2,00 - 2,14 (m, 1H), 2,18 - 2,38 (m, 1H), 2,79 (s, 6H), 2,80 - 2,83 (m, 1H), 2,90 - 3,00 (m, 1H), 3,00 - 3,12 (m, 1H), 3,12 - 3,29 (m, 2H), 3,79 (br s, 1H), 4,89 (d, *J*=10,2 Hz, 1H), 6,82 (d, *J*=7,4 Hz, 1H), 6,94 - 7,02 (m, 1H), 7,03 - 7,21 (m, 4H), 7,24 – 7,28 (m, 2H); Phổ khối (ESI) m/z = 582,0 (M+1).

VÍ DỤ 384

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-((N,N-đimetylsulfamoyl)(metyl)amino)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

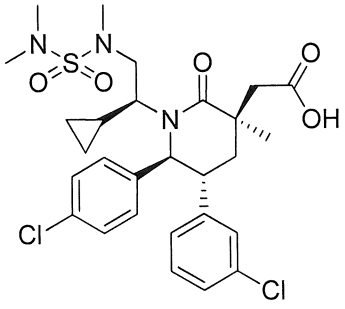


Bước A. (3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-[(1S)-1-xyclopropyl-2-[(đimetylsulfamoyl)(metyl)amino]etyl]-3-metyl-3-(prop-2-en-1-yl)piperiđin-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-[(1S)-1-xyclopropyl-2-[(đimetylsulfamoyl)amino]etyl]-3-metyl-3-(prop-2-en-1-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 383, Bước **A**) theo quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 264.

Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-((N,N-đimetylsulfamoyl)(metyl)amino)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

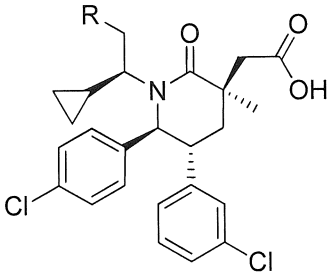


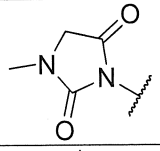
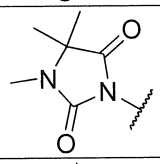
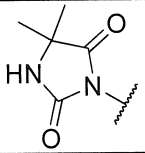
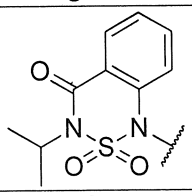
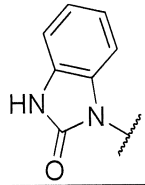
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-[(1S)-1-xyclopropyl-2-[(đimetylsulfamoyl)(metyl)amino]etyl]-3-metyl-3-(prop-2-en-1-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 384, Bước A) theo quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 226, Bước D.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm -0,76 (br s, 1H), -0,34 (br s, 1H), 0,32 (br s, 1H), 0,42 (br s, 1H), 1,43 - 1,61 (m, 3H), 1,62 - 1,84 (m, 1H), 1,94 (d, *J*=13,3 Hz, 2H),

2,21 (d, *J*=12,9 Hz, 1H), 2,44 (br s, 1H), 2,73 - 2,90 (m, 9H), 3,03 - 3,21 (m, 3H), 4,65 (br s, 6H), 4,81 (d, *J*=10,2 Hz, 2H), 6,83 - 6,96 (m, 2H), 7,00 (s, 2H), 7,08 - 7,18 (m, 3H), 7,25 (br s, 1H); Phổ khối (ESI) m/z = 596,0(M+1).

Các hợp chất theo các Ví dụ 385 đến 389 được điều chế từ từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-hyđroxyetyl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 252, bước A) theo các quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 202, Bước C và D, thay thế N-metylxyclopropansulfonamit ở bước B bằng chất phản ứng thích hợp.



Ví dụ	R	Chất phản ứng được sử dụng
385		1-metylhydantoin (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)
386		1,5,5-trimetylimiđazoliđin-2,4-đion (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO))
387		5,5-đimetylimiđazoliđin-2,4-đion (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)
388		bentazon (Chem Service, West Chester, PA)
389		*1H*-benzo[d]imiđazol-2(*3H*)-on (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)

VÍ DỤ 385

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(3-metyl-2,5-đioxoimiđazoliđin-1-yl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 0,24 (br s, 1H), 0,58 (br s, 2H), 1,12 - 1,36 (m, 1H), 1,36 - 1,55 (m, 3H), 1,99 - 2,11 (m, 1H), 2,11 - 2,26 (m, 1H), 2,71 (d, *J*=15,1 Hz, 1H), 3,01 - 3,08 (m, 4H), 3,08 - 3,23 (m, 2H), 3,53 (br s, 1H), 3,78 - 4,01 (m, 3H), 4,63 (br s, 1H), 5,58 (br s, 1H), 6,68 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 6,92 - 7,02 (m, 1H), 7,06 - 7,22 (m, 3H), (7,24-7,32 (m, 3H); Phổ khối (ESI) m/z = 572,0 (M+1).

VÍ DỤ 386

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(3,4,4-trimetyl-2,5-đioxoimiđazoliđin-1-yl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 0,23 (br s, 1H), 0,56 (br s, 2H), 1,32 - 1,55 (m, 10H), 2,02 (dd, *J*=13,9, 2,7 Hz, 1H), 2,15 - 2,32 (m, 1H), 2,72 (d, *J*=15,1 Hz, 1H), 2,84 - 2,96 (m, 4H), 3,04 - 3,25 (m, 3H), 3,55 (br s, 1H), 3,87 – 4,10 (br s, 1H), 4,87 (br s, 1H), 6,66 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,08 (t, *J*=7,8 Hz, 2H), 7,17 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 7,28 7,32 (m, 2H); Phổ khối (ESI) m/z = 600,0 (M+1).

VÍ DỤ 387

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(4,4-đimet yl-2,5-đioxoimiđazoliđin-1-yl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 0,18 (br s, 1H), 0,56 (br s, 2H), 1,37 - 1,52 (m, 11H), 2,05 (dd, *J*=13,89, 2,93 Hz, 1H), 2,20 (t, *J*=13,40 Hz, 1H), 2,74 (d, *J*=14,9 Hz, 1H), 3,05 (d, *J*=14,9 Hz, 1H), 3,18 (ddd, *J*=12,81 9,9, 3,1 Hz, 1H), 3,53 (br s, 1H), 3,99 (br s, 1H), 4,67 (br s, 1H), 5,31 (s, 1H), 5,44 - 5,73 (m, 5H), 6,27 (br s, 1H), 6,68 (d, *J*=7,4 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,05 - 7,13 (m, 2H), 7,13 - 7,21 (m, 2H), 7,22 (br s, 1H); Phổ khối (ESI) m/z = 586,0 (M+1).

VÍ DỤ 388

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(3-isopropyl-2,2-đioxiđo-4-oxo-3,4-đihyđro-1H-benzo[c][1,2,6]thiadiazin-1-yl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm -0,11 (br s, 1H), 0,45 (br s, 2H), 1,22 - 1,34 (m, 1H), 1,43 - 1,66 (m, 9H), 1,95 - 2,14 (m, 1H), 2,21 (t, *J*=13,60 Hz, 1H), 2,83 (d,

J=14. 7 Hz, 1H), 3,07 (d, *J*=14,5 Hz, 1H), 3,14 - 3,28 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,69 (br s, 1H), 4,79 (br s, 1H), 4,95 - 5,12 (m, 1H), 6,78 (d, *J*=7,43 Hz, 1H), 6,93 (br s, 1H),7,01 (br s, 1H), 7,04 - 7,20 (m, 3H), 7,28-7,31 (m, 3H), 7,39 (t, *J*=7,4 Hz, 1H), 7,59 - 7,70 (m, 1H), 8,19 (d, *J*=8,0 Hz, 1H); Phổ khối (ESI) m/z = 698,0 (M+1).

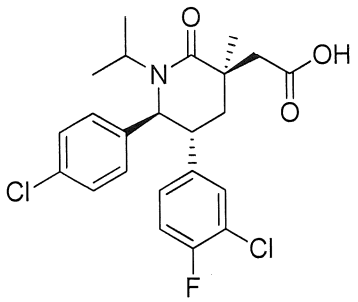
VÍ DỤ 389

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(2-oxo-2,3-đihyđro-1H-benzo[d]imiđazol-1-yl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

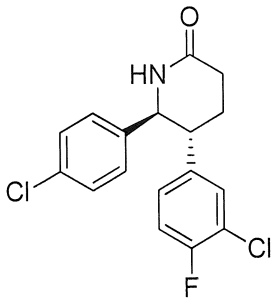
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm -0,29 - -0,06 (m, 1H), 0,41 (br s, 2H), 1,32 - 1,43 (m, 3H), 1,43 - 1,60 (m, 2H), 1,64 - 1,94 (m, 3H), 2,75 (d, *J*=14,1 Hz, 1H), 2,97 (d, *J*=14,1 Hz, 1H), 3,11 (br s, 1H), 3,51-3,72 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 6,45 (br s, 1H), 6,63 (br s, 1H), 6,75 (br s, 1H), 7,01 (d, *J*=6,5 Hz, 2H), 7,11 (d, *J*=7,6 Hz, 2H), 7,15 - 7,27 (m, 4H), 9,55 (br s, 1H); Phổ khối (ESI) m/z = 592,0 (M+1).

VÍ DỤ 390

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clo-4-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-3-metyl-2-oxo-piperiđin-3-yl)axetic



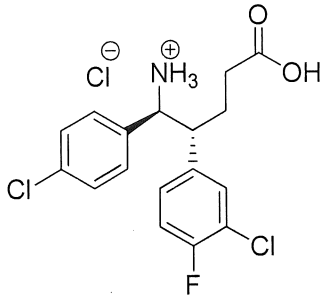
Bước A. (5R,6S)-5-(3-clo-4-flophenyl)-6-(4-clophenyl)piperiđin-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng axit 2-(3-clo-4-flophenyl)axetic theo các quy trình được bộc lộ trong Ví dụ 1, các bước A đến E. Từng chất đồng phân đối ảnh được tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối

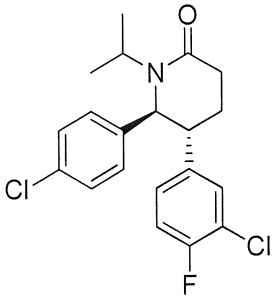
xứng (lưu tốc: 400ml/phút trên hệ sắc ký lỏng cao áp điều chế Varian SD-2 (do Wakefield, RI cung cấp) và cột nạp lò xo MODCOL do Grace (Hesperia, CA) cung cấp với đường kính trong 10cm và được bó thành chiều dài khoảng 35cm với 2,0kg Chiralcel® OD CSP (do CHIRAL TECHNOLOGIES, INC., West Chester, PA, USA cung cấp) bằng cách sử dụng 25% rượu isopropylic/metanol làm chất rửa giải) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng đục. $[\square]_D$ = +152° (T = 23°C, c = 1,0, $CHCl_3$).

Bước B. Hyđroclorua của axit (4R,5S)-5-amino-4-(3-clo-4-flophenyl)-5-(4-clophenyl-)pentanoic



Huyền phù chứa (5R,6S)-5-(3-clo-4-flophenyl)-6-(4-clophenyl)piperiđin-2-on (5,00g, 14,78mmol; Ví dụ 390, bước A) trong dung dịch HCl 5M (15ml) được làm tăng nhiệt độ để hồi lưu trong thời gian bảy giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng toluen. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần nước bất kỳ còn lại được loại bỏ bằng cách chưng cất đồng sôi với toluen bốn lần để tạo ra chất rắn màu trắng (5,81g).

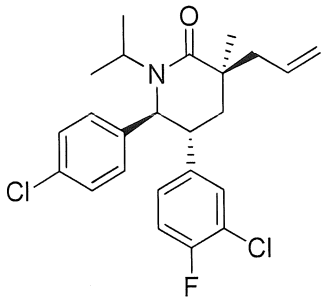
Bước C. (5R,6S)-5-(3-clo-4-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropylpiperiđin-2-on



Natri triaxetoxybohyđrua (1,796g, 8,48mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hyđroclorua của axit (4R,5S)-5-amino-4-(3-clo-4-flophenyl)-5-(4-clophenyl)pentanoic (2,56g, 6,52mmol; Ví dụ 390, Bước B) và axeton (0,491ml, 6,68mmol) trong DMF khan (6,52ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này

được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Đicloetan (25ml) được bổ sung vào, tiếp theo là rây phân tử 3Å. Hỗn hợp phản ứng này được làm tăng nhiệt độ đến 70°C trong 22 giờ, lọc và cô trong chân không. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng cột loại 220g và rửa giải bằng 30% đến 100% EtOAc/hexan tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng rắn màu trắng.

Bước D. (3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clo-4-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-3-metylpiperiđin-2-on



Dung dịch chứa (5R,6S)-5-(3-clo-4-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropylpiperiđin-2-on (0,50g, 1,32mmol; Ví dụ 390, Bước C) trong THF khan (3ml) được loại khí bằng cách sục argon qua dung dịch trong 15 phút. LHMDS (1M trong THF mà đã được loại khí bằng cách sục argon qua dung dịch trong 15 phút) (1,64ml, 1,64mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch lactam ở -15°C trong khi giữ nhiệt độ thấp hơn -8°C. Sau khi 15 phút ở -15°C, iođometan (0,085ml, 1,354mmol) được bổ sung vào. Ba mươi lăm phút sau, LDA mới được điều chế (3,29mmol) trong THF (1ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến -78°C và alyl bromua (0,398ml, 4,60mmol) được bổ sung từ từ trong khi giữ nhiệt độ bằng hoặc thấp hơn -68°C. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm khi bể làm lạnh ấm lên. Sau 16 giờ, nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng bằng 18°C. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng MeOH (0,5ml), rửa bằng 10ml 50% nước muối/nước, nước muối, làm khô (Na_2SO_4), gạn và cô trong chân không để tạo ra dầu màu vàng. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: 5% đến 15% EtOAc/hexan, građien rửa giải) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước E. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clo-4-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

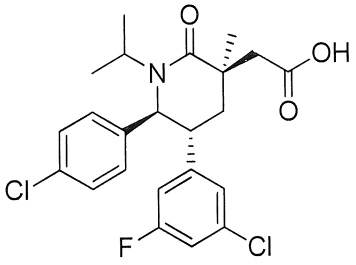
Dung dịch chứa kali permanganat (0,341g, 2,155mmol) trong nước (2ml) được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clo-4-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-

1-isopropyl-3-metylpiperiđin-2-on (0,312g, 0,718mmol; Ví dụ 390, bước D) và tetrabutylamoni clorua hyđrat (0,021g, 0,072mmol) trong DCM (2ml) ở 0°C. Sau 5 phút, hỗn hợp phản ứng được loại bỏ ra khỏi bể nước đá và khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bisulfit. Dung dịch này được lọc và sau đó được chiết bằng DCM ba lần. Các chất hữu cơ kết hợp được gom vốn, rửa bằng 50ml 10% natri bisulfit, nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không để tạo ra dầu màu vàng. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng cột loại 24g và rửa giải bằng 0% đến 50% IPA/hexan tạo ra các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn và tạp chất. Sau khi để yên qua đêm, sản phẩm mong muốn kết tinh ở dạng lăng kính không màu và được gom bằng cách lọc chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

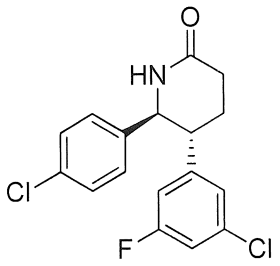
^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 1,25 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 1,26 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 1,40 (s, 3 H), 2,00 (dd, *J* = 3,4 và 13,9 Hz, 1 H), 2,09 (dd, *J* = 11,9 và 13,7 Hz, 1 H), 2,67 (d, *J* = 15,4 Hz, 1 H), 3,02 (dt, *J* = 3,2 và 9,3 Hz, 1 H), 3,03 (d, *J* = 15,4 Hz, 1 H), 3,41 (m, 1 H), 4,41 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 6,70-6,73 (m, 1 H), 6,95-6,99 (m, 3 H), 7,06 (dd, *J* = 2,5 và 6,9 Hz, 1 H), 7,28 (d, *J* = 9,5 Hz, 2 H); Phổ khối (ESI) m/z = 452,2 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 391

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

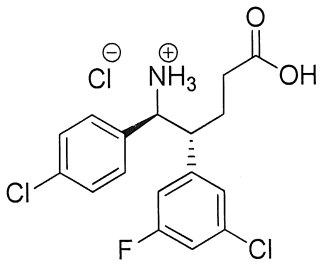


Bước A. (5R,6S)-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)piperiđin-2-on



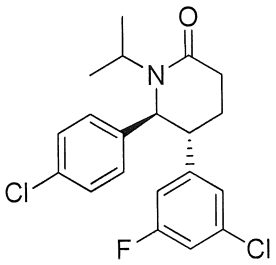
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng axit 2-(3-clo-5-flophenyl)axetic theo các quy trình được bộc lộ trong Ví dụ 1, các bước A đến E. Từng chất đồng phân đối ảnh được tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng (cột 150 × 50mm Chiralpak® AD-H (do CHIRAL TECHNOLOGIES, INC., West Chester, PA, USA cung cấp) bằng 50g/phút metanol + (20mm NH_3) + 130g/phút CO_2 trên Thar 350 SFC (do Thar Technologies, Inc., Pittsburg, PA cung cấp)). [□]$_D$ = +114° (T = 23°C, c = 4,0, $CHCl_3$).

Bước B. Hyđroclorua của axit (4R,5S)-5-Amino-4-(3-clo-5-flophenyl)-5-(4-clophenyl-)pentanoic



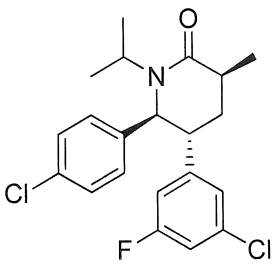
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (5R,6S)-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 391, Bước A) bằng cách áp dụng quy trình được bộc lộ trong Ví dụ 390, Bước B.

Bước C. (5R,6S)-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropylpiperiđin-2-on

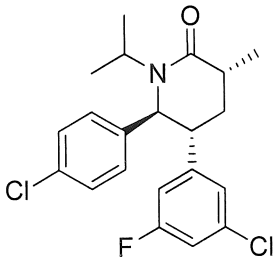


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ hyđroclorua của axit (4R,5S)-5-amino-4-(3-clo-5-flophenyl)-5-(4-clophenyl)pentanoic (theo Ví dụ 391, bước B) bằng cách áp dụng quy trình được bộc lộ trong Ví dụ 390, Bước C.

Bước D. (3S,5R,6S)-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-3-metylpiperiđin-2-on và (3R,5R,6S)-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-3-metylpiperiđin-2-on

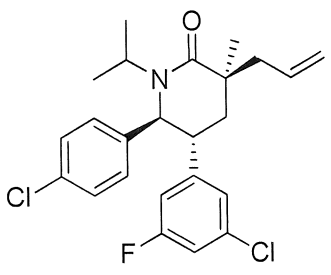


và

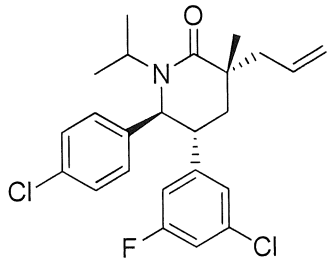


Dung dịch chứa (5R,6S)-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropylpiperiđin-2-on (0,400g, 1,052mmol; Ví dụ 391, Bước C) được hòa tan trong benzen và dung môi được loại bỏ trong chân không ba lần. Dầu thu được được hòa tan trong khan 2-metylTHF (2ml) và loại khí bằng cách sục argon qua dung dịch trong 15 phút trong khi làm lạnh đến -15°C. LHMDS (1,0M trong THF) (1,315ml, 1,315mmol) được bổ sung vào và dung dịch chuyển thành màu vàng. Sau 10 phút, iođometan (0,069ml, 1,104mmol) được bổ sung nhỏ giọt trong khi giữ nhiệt độ thấp hơn -10°C. Bốn mươi phút sau, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc hai lần. Các chất hữu cơ được gom, rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), gạn và cô trong chân không để tạo ra dầu màu vàng. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng cột loại 24g và rửa giải bằng 10% đến 30% EtOAc/hexan tạo ra hỗn hợp theo tỷ lệ 96:4 gồm (3S,5R,6S)-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-3-metylpiperiđin-2-on và (3R,5R,6S)-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-3-metylpiperiđin-2-on ở dạng siro không màu.

Bước E. (3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-3-metylpiperiđin-2-on và (3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-3-metylpiperiđin-2-on



và



Dung dịch chứa (3S,5R,6S)-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-3-metylpiperiđin-2-on và (3R,5R,6S)-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-3-metylpiperiđin-2-on (0,320g, 0,812mmol; Ví dụ 391, Bước D) trong 2-metylTHF khan (1,5ml) được loại khí bằng cách sục argon qua dung dịch trong 15 phút và sau đó được làm lạnh đến -15°C. LDA mới được điều chế (1,22mmol) trong 2-metyl-THF (1,5ml) được bổ sung vào trong khi giữ nhiệt độ bằng hoặc thấp hơn -14°C. Sau 30 phút ở -15°C, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến -74°C và alyl bromua (0,176ml, 2,029mmol) được bổ sung vào từ từ trong khi giữ nhiệt độ thấp hơn -70°C. Sau 2 giờ, thêm alyl bromua (0,176ml, 2,029mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng EtOAc hai lần và các chất hữu cơ được gom, rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), gạn và cô trong chân không để tạo ra dầu màu vàng. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng cột loại 24g và rửa giải bằng 0% đến 50% axeton/hexan tạo ra dầu không màu ở dạng hỗn hợp theo tỷ lệ 3,3:1 gồm (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-3-metylpiperiđin-2-on và (3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-3-metylpiperiđin-2-on.

Bước F. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

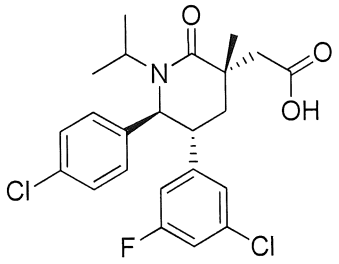
Ruteni(III) clorua hyđrat (2,19mg, 9,72 μmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-3-metylpiperiđin-2-on và (3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-3-metylpiperiđin-2-on (0,192g, 0,442mmol; Ví dụ 391, Bước E) và $NaIO_4$ (97mg) trong EtOAc (1ml), ACN (1ml) và nước (2ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 3 phút, $NaIO_4$ (97mg) được bổ sung vào. Hai phần $NaIO_4$ còn lại (mỗi phần 97mg) được bổ sung vào lần lượt sau ba và sáu phút. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được lọc và các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng EtOAc hai lần và các chất hữu cơ được gom, rửa bằng dung dịch nước $NaHSO_3$ 10%, nước muối, làm khô (Na_2SO_4), gạn và cô trong chân không để tạo ra dầu màu nâu nhạt. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel bằng cách sử dụng cột loại 24g và rửa giải bằng 5% đến 30% (15% MeOH/axeton)/hexan tạo ra hỗn hợp gồm axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clo-5-fl-

ophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic và axit 2-((-3S,5R,6S)-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (170mg, 85%) theo tỷ lệ 3,3:1. Từng chất đồng phân được tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng (2 × (250mm × 30mm) Chiralpak® AD-H cột (do CHIRAL TECHNOLOGIES, INC., West Chester, PA, USA cung cấp) bằng 20g/phút metanol + (20mm NH_3) + 80g/phút CO_2 trên Thar 350 SFC (do Thar Technologies, Inc., Pittsburg, PA cung cấp)) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 1,26 (d, *J* = 6,9 Hz, 3 H), 1,27 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H), 1,38 (s, 3 H), 1,99-2,11 (m, 2 H), 2,65 (d, *J* = 15,7 Hz, 1 H), 3,02 (d, *J* = 15,7 Hz, 1 H), 3,30 (dt, *J* = 2,2 và 8,8 Hz, 1 H), 3,46 (m, 1 H), 4,48 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 6,57 (dt, *J* = 1,8 và 9,2 Hz, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 6,97 (dt, *J* = 2,2 và 8,4 Hz, 1 H), 6,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,30 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H); Phổ khối (ESI) m/z = 452,2 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 392

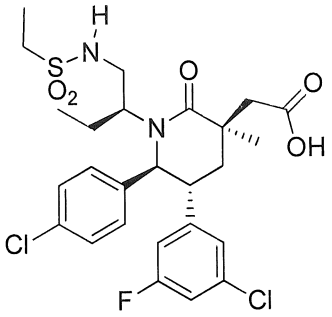
Axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



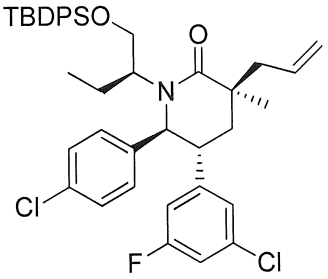
Việc rửa giải tiếp ra khỏi cột sắc ký lỏng cao áp trong Ví dụ 391, Bước F tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (14,8mg). ^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 1,22 (d, *J* = 6,9 Hz, 3 H), 1,27 (d, *J* = 7,0 Hz, 3 H), 1,58 (s, 3 H), 1,72 (dd, *J* = 3,1 và 13,3 Hz, 1 H), 2,32 (t, *J* = 13,5 Hz, 1 H), 2,65-2,75 (m, 2 H), 3,13 (dt, *J* = 2,9 và 10,6 Hz, 1 H), 3,26 (m, 1 H), 4,33 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 6,53 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 6,91-6,97 (m, 3 H), 7,27 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H); Phổ khối (ESI) m/z = 452,2 $[M + H]^+$.

VÍ DỤ 393

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(etylsulfonamiđo)-butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

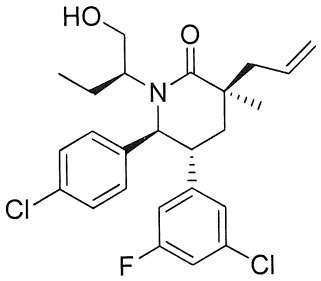


Bước A. (3S,5R,6S)-3-Alyl-1-((S)-1-((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)butan-2-yl)-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo cách đã được mô tả trong Ví dụ 185, Bước E thay thế axit 2-(3-clophenyl aceytic bằng axit 2-(3-clo-5-flophenyl)axetic trong Ví dụ 1, Bước A.

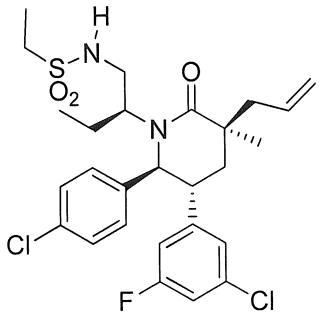
Bước B. (3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxy-butan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



TBAF (1,0M trong THF) (6,12ml, 6,12mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-1-((S)-1-((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)butan-2-yl)-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on (2,15g, 3,06mmol; Ví dụ 393, Bước A) trong THF (30,6ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp màu vàng nhạt được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô.

Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (cột 40g; chất rửa giải: 0% đến 50% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước C. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)etansulfonamit



(3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (100mg, 0,215mmol; Ví dụ 393, Bước B) và etansulfonamit (70,5mg, 0,646mmol) được liên hợp theo quy trình như được mô tả trong Ví dụ 202, Bước C để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, phân tách sau khi sắc ký trên silicagel (cột 4g; dung môi rửa giải 0% đến 50% EtOAC/hexan) ở dạng rắn màu trắng đục.

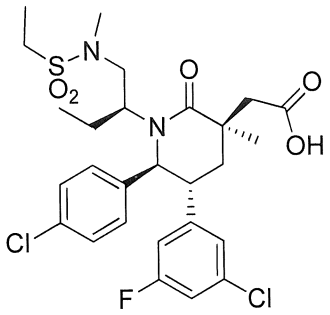
Bước D. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(etylsulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Natri periođat (185mg, 0,864mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)etansulfonamit (theo Ví dụ 393, Bước C, 120mg, 0,216mmol) trong EtOAc:MeCN:nước (1,450ml) (2 / 2 / 3) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, ruteni clorua hyđrat (1,071mg, 4,75µmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được lọc và chất rắn được rửa bằng EtOAc. Dịch lọc được chiết bằng EtOAc 2x. Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột: cột C_{18} 5um điều chế Gemini™; do Phenomenex, Torrance, CA cung cấp; chất rửa giải: 0% đến 100% MeCN + 0,1% dung dịch nước TFA + 0,1% TFA, trong 20 phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 0,53 (t, *J*=7,6 Hz, 3 H) 1,40 (t, *J*=7,3 Hz, 3 H) 1,46 - 1,56 (m, 4 H) 1,80 - 1,94 (m, 1 H) 1,96 - 2,00 (m, 2 H) 2,36 (t, *J*=13. 9 Hz, 1 H) 2,77 (d, *J*=14,9 Hz, 1 H) 2,97 (d, *J*=14,9 Hz, 1 H) 3,02 - 3,21 (m, 5 H) 4,61 (br s, 1 H) 4,81 (d, *J*=10,6 Hz, 1 H) 6,62 - 6,69 (m, 1 H) 6,79 (t, *J*=1,8 Hz, 1 H) 6,90 (dt, *J*=8,3, 2,1 Hz, 1 H) 7,07 (br s, 2 H) 7,24 - 7,30 (m, 2 H); Phổ khối (ESI) m/z = 573 (M+1).

VÍ DỤ 394

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metyl-etylsulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



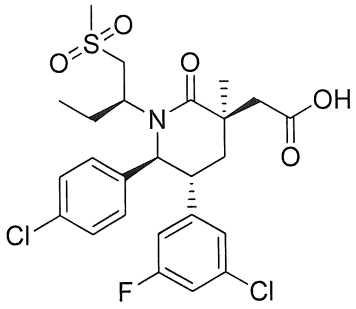
Dịch phân tán chứa dung dịch natri hyđrua 60% trong dầu khoáng (5,57mg, 0,139mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(etylsulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (theo Ví dụ 393, Bước D, 26,6mg, 0,046mmol) trong DMF (464µl) ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù đặc màu xám được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó iođometan (5,80µl, 0,093mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng dung dịch HCl 1M và pha loãng bằng EtOAc. Lớp nước được chiết bằng EtOAc 2 x. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột: cột C_{18} 10um điều chế Gemini™; do Phenomenex, Torrance, CA cung cấp; chất rửa giải: 0% đến 100% MeCN + 0,1% dung dịch nước TFA + 0,1% TFA, trong 20 phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 0,50 (t, *J*=7,5 Hz, 3 H) 1,38 (t, *J*=7,4 Hz, 3 H) 1,52 (s, 3 H) 1,57-1,63 (m, 1 H) 1,85 - 2,00 (m, 2 H) 2,46 (t, *J*=13,9 Hz, 1 H) 2,66 -

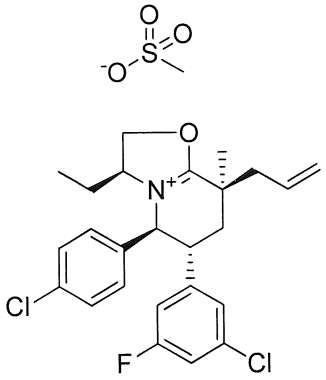
2,89 (m, 6 H) 2,94 - 3,16 (m, 4 H) 4,31 (dd, *J*=13,7, 10,8 Hz, 1 H) 4,81 (d, *J*=10,8 Hz, 1 H) 6,59 (br s, 1 H) 6,69 (dt, *J*=9,1, 2,1 Hz , 1 H) 6,80 (t, *J*=1,8 Hz, 1 H) 6,91 (dt, *J*=8,3, 2,0 Hz, 1 H) 7,01 (br s, 1 H) 7,29 (br s, 2 H); Phổ khối (ESI) m/z = 587 (M+1).

VÍ DỤ 395

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(metylsulfonyl)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

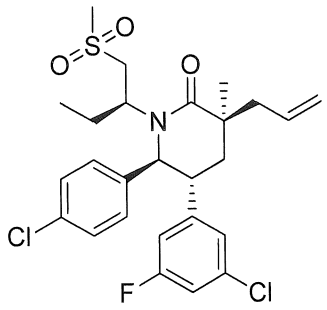


Bước A. (3S,5S,6R,8S)-8-Alyl-6-(3-clo-5-flophenyl)-5-(4-clophenyl)-3-etyl-8-metyl-2,3,5,6,7,8-hexahyđrooxazolo[3,2-a]pyriđin-4-ium metansulfonat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 393, Bước B) theo quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 344, Bước A.

Bước B. (3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(-metylsulfonyl)butan-2-yl)piperiđin-2-on



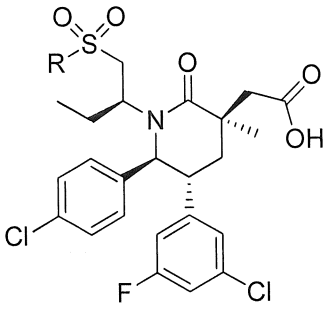
Muối natri của axit metansulfinic (56,5mg, 0,553mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5S,6R,8S)-8-alyl-6-(3-clo-5-flophenyl)-5-(4-clophenyl)-3-etyl-8-metyl-2,3,5,6,7,8-hexahyđrooxazolo[3,2-a]pyriđin-4-ium metansulfonat (theo Ví dụ 395, bước A, 100mg, 0,184mmol) trong MeCN (1,8ml). Hỗn hợp này được làm tăng nhiệt độ đến 114°C. Sau khi làm nóng trong thời gian 24 giờ, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 ngày. Hỗn hợp này được phân bố giữa EtOAc và dung dịch nước NH_4Cl. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: 20% đến 60% EtOAc/hexan, gradien rửa giải) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

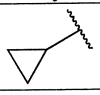
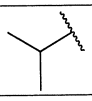
Bước C. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(-metylsulfonyl)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Ruteni(III) clorua hyđrat (0,55mg, 2,42 μmol) và natri periođat (144mg, 0,672mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-(metylsulfonyl)butan-2-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 395, Bước B, 58mg, 0,110mmol) trong axetonitril (1,0ml), EtOAc (1,0ml), và nước (1,5ml). Sau 2 giờ, hỗn hợp này được phân bố giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lớp mỏng điều chế trên silicagel (rửa giải: 10% MeOH/DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 0,43 (t, *J*=7,5 Hz, 3 H) 1,48 (s, 3 H) 1,64 (br s, 1 H) 1,91 (dd, *J*=13,7, 2,4 Hz, 1 H) 2,06 - 2,22 (m, 1 H) 2,33 (t, *J*=13,8 Hz, 1 H) 2,76 (d, *J*=15,1 Hz, 1 H) 2,90 (d, *J*=12,1 Hz, 1 H) 2,94 - 3,03 (m, 4 H) 3,13 (t, *J*=11 Hz, 1 H) 3,33 (t, *J*=9,7 Hz, 1 H) 4,22 (t, *J*=12,3 Hz, 1 H) 4,88 (d, *J*=10,8 Hz, 1 H) 6,61 (d, *J*=9,2 Hz, 1 H) 6,75 (s, 1 H) 6,89 (dt, *J*=8,3, 1,9 Hz, 1 H) 7,12 (br s, 2 H) 7,21 - 7,35 (m, 2 H). Phổ khối (ESI) m/z = 544,0 (M + 1).

Các hợp chất theo các Ví dụ 396 đến 398 được điều chế từ (3S,5S,6R,8S)-8-alyl-6-(3-clo-5-flophenyl)-5-(4-clophenyl)-3-etyl-8-metyl-2,3,5,6,7,8-hexahyđrooxazolo[3,2-a]pyriđin-4-ium metansulfonat (theo Ví dụ 395, Bước A) theo quy trình tương tự với quy trình đã được bộc lộ trong Ví dụ 339 hoặc Ví dụ 395, bằng cách sử dụng lượng tương đương chất phản ứng thích hợp ở bước B. Ví dụ 399 được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 393, bước B) theo quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 300, bằng cách sử dụng lượng tương đương thiol thích hợp ở bước A.



Ví dụ	R	Phương pháp	Chất phản ứng được sử dụng
396	Etyl	Ví dụ 395	muối natri của axit etansulfinic
397		Ví dụ 395	muối natri của axit xyclopropansulfinic
398		Ví dụ 339	2-metylpropanthiolat, được điều chế tại chỗ từ 2-metylpropan-2-thiol và natri hyđrua
399		Ví dụ 300	2-propanthiol

VÍ DỤ 396

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(etylsulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 0,42 (t, *J*=7,5 Hz, 3 H) 1,45 (t, *J*=7,5 Hz, 3 H) 1,49 (s, 3 H) 1,65 (br s, 1 H) 1,90 (dd, *J*=13,7, 2,4 Hz, 1 H) 2,06 - 2,21 (m, 1 H) 2,35 (t, *J*=13,8 Hz, 1 H) 2,73 -2,82 (m, 2 H) 2,98 (d, *J*=15,1 Hz, 1 H) 3,01 - 3,08 (m, 2 H) 3,13 (t, *J*=11,0 Hz, 1 H) 3,34 (t, *J*=10,2 Hz, 1 H) 4,13 (t, *J*=12,1 Hz, 1 H) 4,92 (d,

J=10,8 Hz, 1 H) 6,62 (d, *J*=9,2 Hz, 1 H) 6,75 (s, 1 H) 6,89 (dt, *J*=8,4, 2,0 Hz, 1 H) 7,12 (br s, 2 H) 7,21 - 7,34 (m, 2 H). Phổ khối (ESI) m/z = 558,0 (M + 1).

VÍ DỤ 397

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(xyclopropylsulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 0,43 (t, *J*=7,6 Hz, 3 H) 1,05 - 1,15 (m, 2 H) 1,25 - 1,33 (m, 2 H) 1,38 - 1,54 (m, 4 H) 1,90 (dd, *J*=13,8, 2,8 Hz, 1 H) 2,07 - 2,21 (m, 1 H) 2,34 (t, *J*=13,8 Hz, 1 H) 2,42 (tt, *J*=8,0, 4,8 Hz, 1 H) 2,76 (d, *J*=15,1 Hz, 1 H) 2,88 - 3,01 (m, 2 H) 3,13 (ddd, *J*=13,4, 10,8, 2,5 Hz, 1 H) 3,31 (t, *J*=10,4 Hz, 1 H) 4,20 (dd, *J*=13,5, 11,2 Hz, 1 H) 4,90 (d, *J*=10,8 Hz, 1 H) 6,61 (dt, *J*=9,0, 2,0 Hz, 1 H) 6,74 (s, 1 H) 6,88 (dt, *J*=8,4, 2,1 Hz, 1 H) 7,11 (br s, 2 H) 7,21 - 7,34 (m, 2 H). Phổ khối (ESI) m/z = 570,0 (M + 1).

VÍ DỤ 398

Axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(*tert*-butylsulfonyl)butan-2-yl)-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Sản phẩm thô được tinh chế theo SFC 20ml/phút; cột 30 x 250mm Chiralpak® IC (do CHIRAL TECHNOLOGIES, INC., West Chester, PA, USA cung cấp) bằng cách sử dụng metanol (20mm NH_3)/CO_2 làm chất rửa giải trên Thor SFC (do Thor Technologies, Inc. Pittsburg, PA cung cấp) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 0,41 (t, *J*=7,5 Hz, 3 H) 1,38 - 1,68 (m, 13 H) 1,88 (dd, *J*=13,7, 2,5 Hz, 1 H) 2,06 - 2,26 (m, 1 H) 2,38 (t, *J*=13,8 Hz, 1 H) 2,73 (d, *J*=15. 5 Hz, 1 H) 2,80 (d, *J*=13,5 Hz, 1 H) 3,01 (d, *J*=15,3 Hz, 1 H) 3,11 (t, *J*=11,8 Hz, 1 H) 3,33 (t, *J*=10,4 Hz, 1 H) 4,03 (dd, *J*=13,0, 11,3 Hz, 1 H) 4,97 (d, *J*=10,8 Hz, 1 H) 6,63 (d, *J*=9,2 Hz, 1 H) 6,75 (s, 1 H) 6,89 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H) 7,14 (br s, 2 H) 7,25 - 7,36 (m, 2 H). Phổ khối (ESI) m/z = 586,0 (M + 1).

VÍ DỤ 399

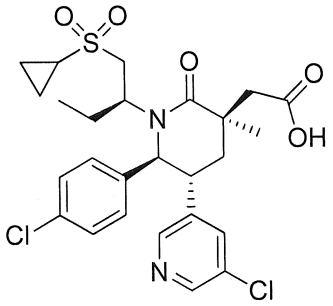
Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clo-5-flophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(isopropylsulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký lớp mỏng điều chế trên silicagel (rửa giải: 10% MeOH/DCM) tiếp theo là tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột: cột C_{18} 10um điều chế Gemini™; do Phenomenex, Torrance, CA cung cấp; chất rửa giải: 0% đến 100% MeCN + 0,1% dung dịch nước TFA + 0,1% TFA, trong 20 phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

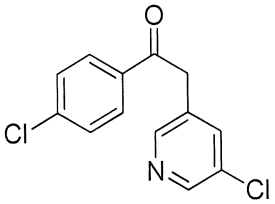
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 0,41 (t, *J*=7,5 Hz, 3 H) 1,34 - 1,55 (m, 10 H) 1,88 (dd, *J*=13,8, 2,6 Hz, 1 H) 2,07 - 2,24 (m, 1 H) 2,38 (t, *J*=13,8 Hz, 1 H) 2,68 - 2,81 (m, 2 H) 3,01 (d, *J*=15,5 Hz, 1 H) 3,06 - 3,18 (m, 2 H) 3,35 (t, *J*=10,2 Hz, 1 H) 4,08 (dd, *J*=13,1, 11,5 Hz, 1 H) 4,95 (d, *J*=10,8 Hz, 1 H) 6,63 (d, *J*=9,0 Hz, 1 H) 6,75 (s, 1 H) 6,89 (dt, *J*=8,2, 2,0 Hz, 1 H) 7,14 (br s, 2 H) 7,24 - 7,37 (m, 2 H). Phổ khối (ESI) m/z = 572,0 (M + 1).

VÍ DỤ 400

Axit 2-((3R,5R,6S)-6-(4-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-3-yl)-1-((S)-1-(xyclopropylsulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A. 1-(4-clophenyl)-2-(5-clopyriđin-3-yl)etanon

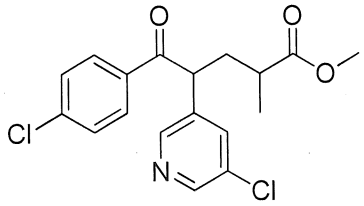


1-(4-clophenyl)etanon (17,22ml, 133mmol) được bổ sung vào dung dịch làm lạnh bằng nước đá chứa 3-bromo-5-clopyriđin (24,3g, 126mmol) và natri 2-metylpropan-2-olate (30,3g, 316mmol) trong THF (158ml) trong khí quyển argon. Sau đó, (9,9-đimetyl-9H-xanthen-4,5-điyl)bis(điphenylphosphin) (0,731g, 1,263mmol) và điaxetoxypalađi (0,283g, 1,263mmol) được bổ sung vào và dung dịch được làm tăng nhiệt độ đến 70°C trong 1,5 giờ. Dung dịch này được làm nguội đến nhiệt độ trong

phòng và pha loãng bằng nước đá, dung dịch HCl 2N (95ml), tiếp theo là EtOAc (300ml). Các lớp được tách và lớp nước được rửa bằng EtOAc (2x100ml). Các chất hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô. Cặn thu được được làm giàu trên cột silicagel. Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và cô. 130ml Et_2O và huyền phù được làm tăng nhiệt độ đến nhiệt độ hồi lưu trong bể nước được bổ sung vào phần cặn này. Sau đó, huyền phù này được làm nguội trong bể nước đá. Các chất rắn được gom bằng cách lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d*$_6$) □ ppm 8,53 (1 H, d, *J*=2,4 Hz), 8,43 (1 H, d, *J*=1,7 Hz), 8,05 - 8,11 (2 H, m), 7,85 (1 H, t, *J*=2,1 Hz), 7,63 - 7,68 (2 H, m), 4,55 (2 H, s).

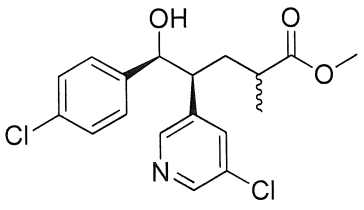
Bước B. 1- Metyl 5-(4-clophenyl)-4-(5-clopyriđin-3-yl)-2-metyl-5-oxopentanoat

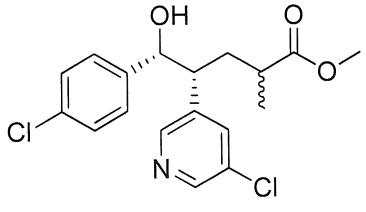


Hợp chất nêu ở đề mục thu được từ 1-(4-clophenyl)-2-(5-clopyriđin-3-yl)etanon (theo Ví dụ 400, Bước A, 25,3g, 95mmol) theo quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 261, Bước A. Sản phẩm triệt quang là hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang theo tỷ lệ 1:1.

^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d*$_6$) □ ppm 8,57 (1 H, d, *J*=2,0 Hz), 8,54 (1 H, d, *J*=1,7 Hz), 8,50 (2 H, dd, *J*=4,4, 2,4 Hz), 8,05 - 8,09 (4 H, m), 7,90 (2 H, t, *J*=2,1 Hz), 7,57 - 7,64 (4 H, m), 4,93 - 5,04 (2 H, m), 3,54 (3 H, s), 3,45 (3 H, s), 2,34 - 2,42 (1 H, m), 2,24 - 2,33 (2 H, m), 2,19 (1 H, dt, *J*=13,7, 6,8 Hz), 2,05 - 2,13 (1 H, m), 1,88 - 1,96 (1 H, m), 1,13 (3 H, d, *J*=7,1 Hz), 1,08 (3 H, d, *J*=7,1 Hz); Phổ khối (ESI) m/z = 366,1 $[M+H]^+$.

Bước C. Hỗn hợp triệt quang gồm (4R,5R)-metyl 5-(4-clophenyl)-4-(5-clopyriđin-3-yl)-5-hyđroxy-2-metylpentanoat và (4S,5S)-metyl 5-(4-clophenyl)-4-(5-clopyriđin-3-yl)-5-hyđroxy-2-metylpentanoat

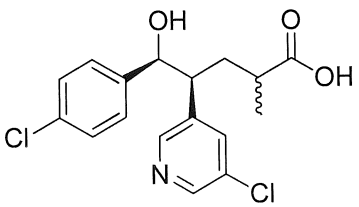


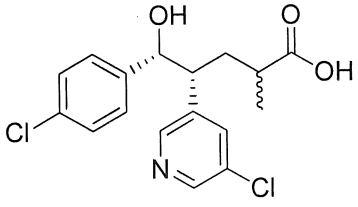


1- Metyl 5-(4-clophenyl)-4-(5-clopyriđin-3-yl)-2-metyl-5-oxopentanoat (theo Ví dụ 400, Bước B, 31g, 85mmol) được chuyển hóa thành các hợp chất nêu ở đề mục này theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 261, Bước B. Sản phẩm là hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang ở vị trí 2 theo tỷ lệ 1:1.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 8,43 (2 H, s), 8,13 (2 H, d, *J*=11,7 Hz), 7,59 (2 H, dt, *J*=6,8, 2,0 Hz), 7,24 - 7,30 (4 H, m), 7,03 - 7,10 (4 H, m), 4,88 (1 H, d, *J*=5,6 Hz), 4,84 (1 H, d, *J*=5,6 Hz), 3,64 (3 H, s), 3,56 (3 H, s), 2,91 (2 H, tt, *J*=10,7, 5,3 Hz), 2,22 - 2,29 (1 H, m), 2,13 - 2,22 (4 H, m), 2,00 - 2,10 (1 H, m), 1,72 - 1,87 (2 H, m), 1,11 (3 H, d, *J*=7,1 Hz), 1,09 (3 H, d, *J*=6,8 Hz); Phổ khối (ESI) m/z = 368,0 $[M+H]^+$.

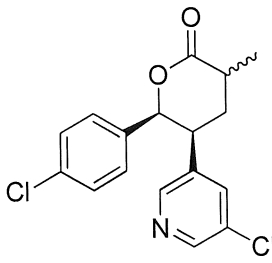
Bước D. Axit (4R,5R)-5-(4-clophenyl)-4-(5-clopyriđin-3-yl)-5-hyđroxy-2-metylpentanoic và axit (4S,5S)-5-(4-clophenyl)-4-(5-clopyriđin-3-yl)-5-hyđroxy-2-metylpentanoic

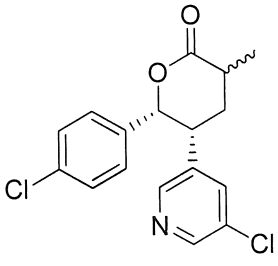




Hỗn hợp triệt quang gồm (4R,5R)-metyl 5-(4-clophenyl)-4-(5-clopyriđin-3-yl)-5-hyđroxy-2-metylpentanoat và (4S,5S)-metyl 5-(4-clophenyl)-4-(5-clopyriđin-3-yl)-5-hyđroxy-2-metylpentanoat (theo Ví dụ 400, Bước C, 16,5g, 43,4mmol) được chuyển hóa thành các hợp chất nêu ở đề mục này theo quy trình được bộc lộ trong Ví dụ 261, Bước C. Phổ khối (ESI) m/z = 354,1 $[M+H]^+$.

Bước E. (5R,6R)-6-(4-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-3-yl)-3-metyltetrahyđro-2H-pyran-2-on và (5S,6S)-6-(4-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-3-yl)-3-metyltetrahyđro-2H-pyran-2-on



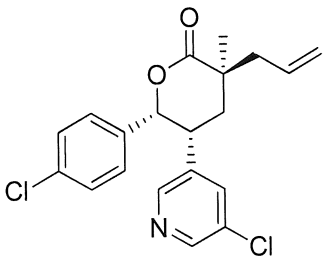


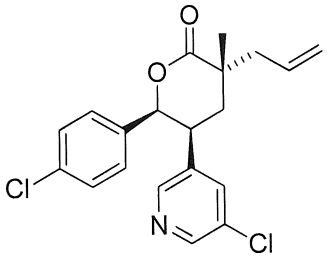
Hỗn hợp đồng phân không đối quang gồm axit (4R,5R)-5-(4-clophenyl)-4-(5-clopyriđin-3-yl)-5-hyđroxy-2-metylpentanoic và axit (4S,5S)-5-(4-clophenyl)-4-(5-cl-

opyriđin-3-yl)-5-hyđroxy-2-metylpentanoic (theo Ví dụ 400, Bước D, 15,39g, 43,4mmol) được chuyển hóa thành các hợp chất nêu ở đề mục này theo quy trình được bộc lộ trong Ví dụ 261, Bước D. Sản phẩm là hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang ở vị trí 2 theo tỷ lệ 3:2.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 8,42 (0,6 H, d, *J*=2,4 Hz), 8,37 (1 H, d, *J*=2,2 Hz), 8,22 (0,6 H, d, *J*=2,0 Hz), 7,91 (1 H, d, *J*=2,0 Hz), 7,35 (0,6 H, t, *J*=2,1 Hz), 7,23 - 7,27 (1,3 H, m), 7,16 - 7,23 (3 H, m), 7,08 (1,3 H, d, *J*=8,6 Hz), 6,90 (2 H, d, *J*=8,6 Hz), 5,80 (0,6 H, d, *J*=3,9 Hz), 5,74 (1 H, d, *J*=4,4 Hz), 3,67 - 3,73 (0,6 H, m), 3,60 (1 H, ddd, *J*=9,3, 6,4, 4,6 Hz), 2,96 - 3,10 (1 H, m), 2,74 - 2,84 (0,6 H, m), 2,69 (1 H, ddd, *J*=14,4, 9,0, 8,1 Hz), 2,30 - 2,39 (0,6 H, m), 2,18 (0,6 H, ddd, *J*=13,8, 9,2, 4,4 Hz), 1,76 - 1,86 (1 H, m), 1,44 (1,8 H, d, *J*=7,1 Hz), 1,42 (3 H, d, *J*=6,6 Hz).

Bước F. (3S,5R,6R)-3-Alyl-6-(4-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-3-yl)-3-metyltetrahyđro-2H-pyran-2-on và (3R,5S,6S)-3-alyl-6-(4-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-3-yl)-3-metyltetrahyđro-2H-pyran-2-on



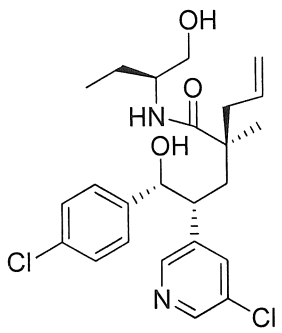


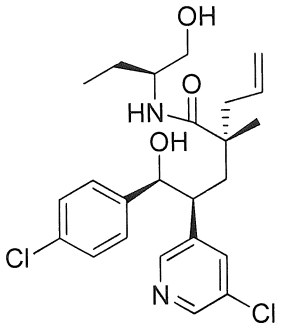
Hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang (5R,6R)-6-(4-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-3-yl)-3-metyltetrahyđro-2H-pyran-2-on và (5S,6S)-6-(4-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-3-yl)-3-metyltetrahyđro-2H-pyran-2-on (theo Ví dụ 400, Bước E, 12,2g, 36,28mmol) được chuyển hóa thành các hợp chất nêu ở đề mục này theo quy trình được bộc lộ trong Ví dụ 261, Bước E.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 8,44 (1 H, d, *J*=2,2 Hz), 8,11 (1 H, d, *J*=2,0 Hz), 7,18 - 7,24 (2 H, m), 7,07 (1 H, t, *J*=2,1 Hz), 6,62 - 6,67 (2 H, m), 5,82 (1 H, ddt, *J*=17,1, 9,9, 7,4 Hz), 5,71 (1 H, d, *J*=5,1 Hz), 5,13 - 5,23 (2 H, m), 3,85 (1 H, dt, *J*=11,7, 4,7 Hz), 2,48 - 2,66 (2 H, m), 1,93 - 2,07 (2 H, m), 1,42 (3 H, s).

Bước G. (S)-2-((2R,3R)-3-(4-clophenyl)-2-(5-clopyriđin-3-yl)-3-hyđroxypropyl)-N-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-2-metylpent-4-enamit và (R)-2-((2S,3S)-3-(4-clophenyl)-2-

(5-clopyriđin-3-yl)-3-hyđroxypropyl)-N-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-2-metylpent-4-enamit

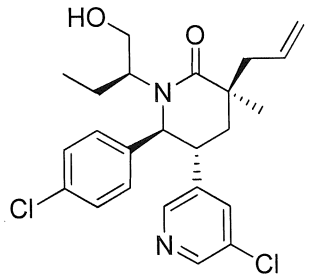




Hỗn hợp triệt quang gồm (3S,5R,6R)-3-alyl-6-(4-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-3-yl)-3-metyltetrahyđro-2H-pyran-2-on và (3R,5S,6S)-3-alyl-6-(4-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-3-yl)-3-metyltetrahyđro-2H-pyran-2-on (theo Ví dụ 400, Bước F, 12,4g, 33,0mmol;) được chuyển hóa thành các hợp chất nêu ở đề mục này theo quy trình được bộc lộ trong Ví dụ 261, Bước G.

Phổ khối (ESI) m/z = 465,2 $[M+H]^+$.

Bước H. (3S,5R,6S)-3-Alyl-6-(4-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-3-yl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on

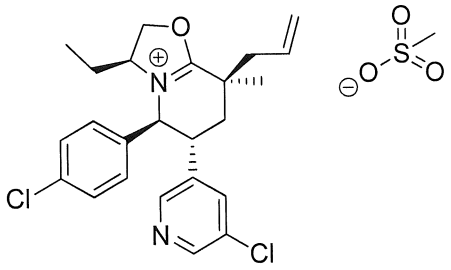


Hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang (S)-2-((2R,3R)-3-(4-clophenyl)-2-(5-clopyriđin-3-yl)-3-hyđroxypropyl)-N-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-2-metylpent-4-enamit và (R)-2-((2S,3S)-3-(4-clophenyl)-2-(5-clopyriđin-3-yl)-3-hyđroxypropyl)-N-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-2-metylpent-4-enamit (Ví dụ 400, Bước G, 6,34g,) được kết hợp trong DCM (68ml) và trietylamin (13,3ml, 95mmol). Sau khi làm nguội trong bể nước đá, trimetylamin hyđroclorua (1,953g, 20,43mmol) được bổ sung vào. 4-Metylbenzensulfonic anhyđrit (17,78g, 54,5mmol) được bổ sung từ từ ở dạng rắn, giữ nhiệt độ thấp hơn 10°C. Dung dịch màu nâu được để ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó được khuấy qua đêm. Ngày tiếp theo, thêm trimetyl amin hyđroclorua (0,271mg, 2,91mmol) được bổ sung vào và dung dịch được khuấy trong

thêm một ngày. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng nước đá. Các lớp được tách và lớp nước được rửa bằng DCM. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô để tạo ra dầu màu nâu. Dầu được hòa tan trong MeCN (100ml) và sau đó được tăng nhiệt độ đến 60°C trong 4 giờ. Dung dịch này được cô và cặn được hòa tan trong 100ml DCM. 100ml dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung vào dung dịch này và dung dịch hai pha này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 ngày. Dung dịch này được phân chia và lớp nước được rửa bằng DCM. Các chất hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel để tạo ra (3S,5R,6S)-3-alyl-6-(4-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-3-yl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on ở dạng chất đồng phân rửa giải thứ hai không đối quang.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 8,40 (1 H, d, *J*=2,0 Hz), 7,91 (1 H, d, *J*=1,5 Hz), 7,35 (1 H, t, *J*=1,8 Hz), 7,26 (1 H, br s), 7,00 (2 H, br d, *J*=6,8 Hz), 5,78 - 5,94 (1 H, m), 5,15 - 5,24 (2 H, m), 4,45 (1 H, d, *J*=10,3 Hz), 3,59 - 3,73 (2 H, m), 3,13 - 3,27 (3 H, m), 2,62 (2 H, d, *J*=7,6 Hz), 2,02 - 2,11 (1 H, m), 1,85 - 2,00 (2 H, m), 1,40 - 1,52 (1 H, m), 1,30 (3 H, s), 0,66 (3 H, t, *J*=7,5 Hz). Phổ khối (ESI) m/z = 447,2 $[M+H]^+$.

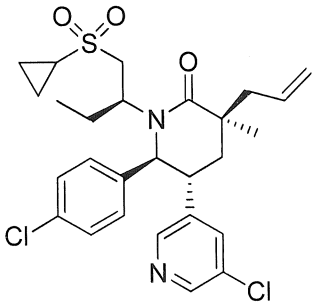
Bước I. (3S,5S,6R,8S)-8-alyl-5-(4-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-3-yl)-3-etyl-8-metyl-2,3,5,6,7,8-hexahyđrooxazolo[3,2-a]pyriđin-4-ium metansulfonat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-6-(4-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-3-yl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 400, Bước H) theo quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 344, Bước A.

Phổ khối (ESI) m/z = 429,2 $[M]^+$.

Bước J. (3S,5R,6S)-3-Alyl-6-(4-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-3-yl)-1-((S)-1-(xycloprop-ylsulfonyl)butan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



(3S,5S,6R,8S)-8-alyl-5-(4-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-3-yl)-3-etyl-8-metyl-2,3,5,6,7,8-hexahyđrooxazolo[3,2-a]pyriđin-4-ium metansulfonat (theo Ví dụ 400 , Bước I, 0,188g, 0,358mmol) được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở đề mục này theo quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 340 bằng cách sử dụng muối natri của axit xyclopropan sulfinic (do Oakwood Products, West Columbia, SC cung cấp).

MS (ESI) m/z = 535,1 $[M+H]^+$.

Bước K. Axit 2-((3R,5R,6S)-6-(4-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-3-yl)-1-((S)-1-(xyclopropylsulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

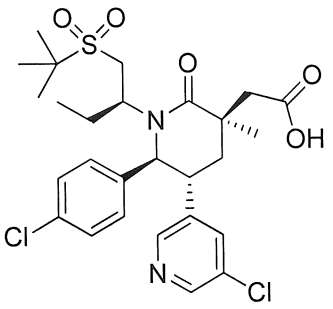
Axit axetic (0,160ml, 2,80mmol) và tetrabutylamoni clorua hyđrat (3,32mg, 0,011mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-6-(4-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-3-yl)-1-((S)-1-(xyclopropylsulfonyl)butan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 400, Bước J, 0,06g, 0,112mmol) trong DCM (2,241ml). Dung dịch này được làm nguội trong bể nước đá. Dung dịch chứa kali permanganat (0,053g, 0,336mmol) trong 1ml nước được điều chế và được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch nêu trên (rửa bằng 1ml nước). Dung dịch màu tím được khuấy trong bể nước đá trong 30 phút và sau đó được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được để qua đêm. Ngày tiếp theo, dung dịch chứa natri bisulfit (10% trong nước) được bổ sung vào. Độ pH của lớp nước được điều chỉnh đến 2 bằng dung dịch nước H_2SO_4 30%. Các lớp được tách và sau đó lớp nước được rửa bằng DCM tiếp theo là 10% iPrOH/DCM. Các chất hữu cơ kết hợp được cô trong chân không. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 8,38 (1 H, d, *J*=2,2 Hz), 8,00 (1 H, d, *J*=1,7 Hz), 7,67 (1 H, t, *J*=2,0 Hz), 7,26 (2 H, br s, chồng chéo với dung môi), 7,17 (2 H, br s), 4,99 (1 H, d, *J*=11,0 Hz), 4,28 (1 H, dd, *J*=13,4, 11,2 Hz), 3,51 (1 H, ddd, *J*=13,6, 11,1, 2,4 Hz), 3,30 (1 H, t, *J*=10,0 Hz), 2,89 - 2,97 (2 H, m), 2,78 (1 H, d, *J*=13,7 Hz),

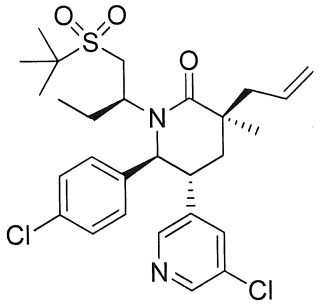
2,38 - 2,46 (1 H, m), 2,19 - 2,26 (1 H, m), 2,03 - 2,14 (1 H, m), 1,85 - 1,93 (1 H, m), 1,46 - 1,53 (1 H, m), 1,44 (3 H, s), 1,27 (2 H, m, *J*=5,6 Hz), 1,07 - 1,11 (2 H, m), 0,43 (3 H, t, *J*=7,6 Hz) Phổ khối (ESI) m/z = 553,0 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 401

Axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(tert-butylsulfonyl)butan-2-yl)-6-(4-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A. 2-(3S,5R,6S)-3-Alyl-1-((S)-1-(tert-butylthio)butan-2-yl)-6-(4-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



(3S,5R,6S)-3-Alyl-6-(4-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-3-yl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 400, Bước H, 0,2g, 0,447mmol) được chuyển hóa thành các hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng màng trong (0,145g, 62%) theo quy trình được bộc lộ trong Ví dụ 339, Bước B bằng cách sử dụng đương lượng 2-metylpropanthiol.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 8,40 (1 H, d, *J*=2,2 Hz), 7,98 (1 H, d, *J*=1,7 Hz), 7,41 (1 H, t, *J*=2,1 Hz), 7,24 (2 H, br d, *J*=8,3 Hz), 6,99 (2 H, br d, *J*=6,6 Hz), 5,87 (1 H, m), 5,13 - 5,23 (2 H, m), 4,65 (1 H, d, *J*=10,8 Hz), 3,51 (1 H, t, *J*=11,4 Hz), 3,19 (1 H, ddd, *J*=13,7, 10,8, 2,9 Hz), 2,63 - 2,74 (1 H, m), 2,53 - 2,62 (3 H, m), 2,16 (1 H, t, *J*=13,6 Hz), 2,08 (1 H, m, *J*=14,2, 8,8, 7,3 Hz), 1,88 (1 H, dd, *J*=13,4, 3,2 Hz), 1,51 - 1,60 (1 H, m), 1,36 (9 H, br s), 1,31 (3 H, br s), 0,49 (3 H, t, *J*=7,6 Hz). Phổ khối (ESI) m/z = 519,2 $[M+H]^+$.

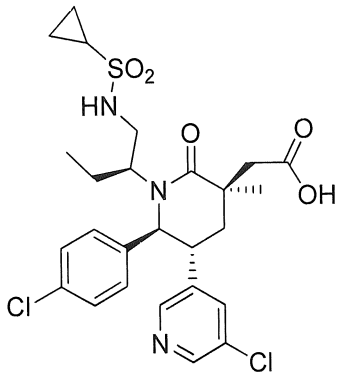
Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(tert-butylsulfonyl)butan-2-yl)-6-(4-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-1-((S)-1-(tert-butylthio)butan-2-yl)-6-(4-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 401, Bước A, 0,147g, 0,283mmol;) với axit axetic (0,972ml, 16,98mmol) và tetrabutylamoni clorua hyđrat (8,37mg, 0,028mmol) trong 4ml DCM được làm nguội trong bể nước đá. Dung dịch chứa kali permanganat (0,268g, 1,698mmol) trong 3ml nước được bổ sung vào. Dung dịch màu tím được khuấy trong khi làm nguội bằng bể nước đá và để ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch nước NaS_2O_3 được bổ sung vào cùng với DCM bổ sung. Sau khi lọc dung dịch này qua giấy lọc, dịch lọc được phân chia và sau đó lớp nước được rửa bằng DCM. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 và cô. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, tiếp theo là sắc ký lỏng cao áp điều chế (cột C_{18} PrepHT, 5□M Agilent, EXTEND, 30 x 250mm) rửa giải bằng građien 20%MeCN/H_2O/0,1%TFA đến 80% MeCN/H_2O/0,1% TFA trong 25 phút. Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp, làm đông lạnh trong bể axeton/nước đá khô và các dung môi được loại bỏ trên máy làm đông lạnh để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng đục.

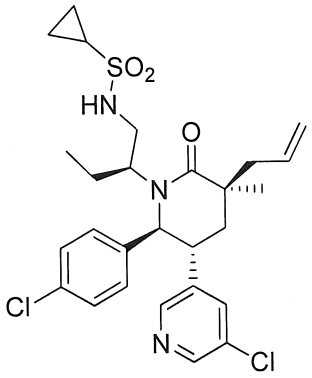
^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d*$_6$) □ ppm 12,38 (1 H, br s), 8,42 (1 H, d, *J*=2,2 Hz), 8,02 (1 H, d, *J*=1,7 Hz), 7,57 (1 H, t, *J*=2,0 Hz), 7,11 - 7,47 (4 H, m), 4,83 (1 H, d, *J*=11,0 Hz), 3,84 (1 H, dd, *J*=13,0, 10,5 Hz), 3,47 - 3,57 (1 H, m), 3,13 (1 H, br s), 3,05 (1 H, d, *J*=12,5 Hz), 2,91 (1 H, d, *J*=13,9 Hz), 2,13 - 2,23 (1 H, m), 2,03 - 2,13 (2 H, m), 1,81 - 1,97 (1 H, m), 1,43 - 1,53 (1 H, m), 1,33 (9 H, s), 1,26 (3 H, s), 0,33 (3 H, t, *J*=7,6 Hz). Phổ khối (ESI) m/z = 569,2 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 402

Axit 2-((3R,5R,6S)-6-(4-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-3-yl)-1-((S)-1-(xyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-Alyl-6-(4-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)xyclopropansulfonamit



(3S,5R,6S)-3-alyl-6-(4-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-3-yl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 400, Bước H, 0,076g, 0,170mmol) được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở đề mục theo quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 272 , Bước A, bằng cách sử dụng xyclopropansulfonamit.

MS (ESI) m/z = 550,2 $[M+H]^+$.

Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-6-(4-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-3-yl)-1-((S)-1-(xyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

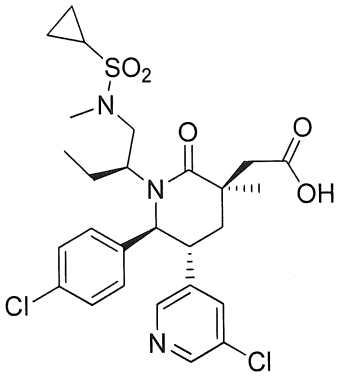
N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-6-(4-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)xyclopropansulfonamit (theo Ví dụ 402, Bước A, 0,073g, 0,133mmol) được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở đề mục theo quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 400, Bước K.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 8,46 (1 H, d, *J*=1,7 Hz), 8,17 (1 H, br s), 7,75 (1 H, s), 7,25 (2 H, br s, chồng chéo với dung môi), 7,02 - 7,18 (2 H, m), 5,08 (1 H, br s), 4,92 (1 H, d, *J*=11,0 Hz), 3,78 (1 H, br s), 3,46 - 3,56 (1 H, m), 3,14 (1 H, dt,

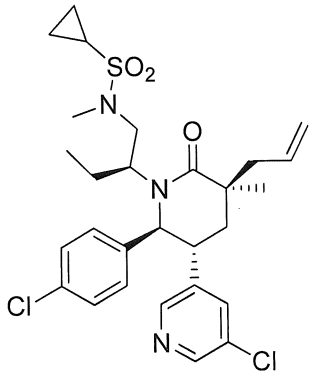
J=14,2, 4,5 Hz), 3,02 (1 H, br s), 2,77 - 2,95 (2 H, m), 2,43 - 2,50 (1 H, m), 2,36 (1 H, t, *J*=13,8 Hz), 2,00 (1 H, dd, *J*=13,7, 2,7 Hz), 1,79 - 1,89 (1 H, m), 1,50 - 1,59 (1 H, m), 1,48 (3 H, s), 1,15 - 1,20 (2 H, m), 0,98 - 1,05 (2 H, m), 0,51 (3 H, t, *J*=7,6 Hz). Phổ khối (ESI) m/z = 568,2 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 403

Axit 2-((3R,5R,6S)-6-(4-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-3-yl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metyl-xyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A: N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-Alyl-6-(4-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)-N-metylxyclopropansulfonamit



(3S,5R,6S)-3-Alyl-6-(4-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-3-yl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 400, Bước H, 0,1g, 0,224mmol) được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở đề mục theo quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 272, Bước A bằng cách sử dụng N-metylxyclopropansulfonamit.

MS (ESI) m/z = 564,2 $[M+H]^+$.

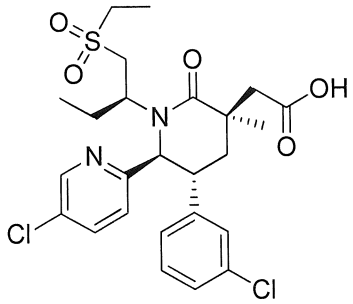
Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-6-(4-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-3-yl)-3-metyl-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-6-(4-clophenyl)-5-(5-clopyriđin-3-yl)-3-metyl-2-oxo piperiđin-1-yl)butyl)-N-metylxyclopropansulfonamit (theo Ví dụ 403, Bước A, 0,090g, 0,159mmol) được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở đề mục theo quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 400, Bước K.

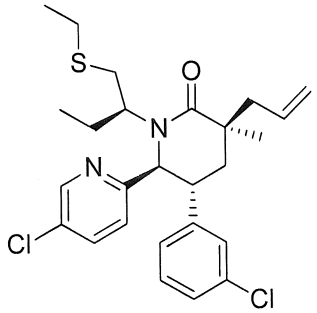
^{1}H NMR (500 MHz, *Axeton-d$_6$*) □ ppm 8,38 (1 H, d, *J*=1,7 Hz), 8,11 (1 H, s), 7,68 (1 H, t, *J*=2,0 Hz), 7,21 - 7,43 (4 H, m), 4,92 (1 H, d, *J*=10,8 Hz), 4,02 - 4,21 (1 H, m), 3,57 (1 H, ddd, *J*=13,8, 10,9, 2,9 Hz), 2,99 (1 H, d, *J*=14,2 Hz), 2,91 - 2,96 (5 H, m), 2,76 (1 H, d, *J*=14,2 Hz), 2,53 - 2,62 (1 H, m), 2,39 (1 H, t, *J*=13,7 Hz), 2,19 (1 H, dd, *J*=13,4, 2,9 Hz), 1,75 - 1,86 (1 H, m), 1,66 - 1,74 (1 H, m), 1,42 (3 H, s), 0,96 - 1,12 (4 H, m), 0,52 (3 H, t, *J*=7,6 Hz). Phổ khối (ESI) m/z = 582,0 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 404

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-1-((S)-1-(etylsulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A. (3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-1-((S)-1-(etylthio)-butan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



(3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 121, Bước L, 100mg, 0,224mmol) được cho đồng sôi ba lần trong benzen trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Cặn được hòa tan trong toluen và chuyển sang bình phản ứng. Bình này được

sục argon. Etanthiol (33,1µl, 0,447mmol) được bổ sung, tiếp theo là xyanometylentributylphosphoran (216µl, 0,894mmol). Bình này được bịt kín và dung dịch được làm tăng nhiệt độ đến 100°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM (10ml) và Si-maleimit (Silicycle, 2,1g; 0,66mmol/g; 40 đến 63 micron) được bổ sung vào để loại bỏ thiol dư. Sau khi khuấy trong khoảng thời gian 1 giờ, hỗn hợp này được lọc và silicagel được rửa bằng DCM. Dịch lọc được cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Cặn được hòa tan trong DCM và được nạp thẳng vào cột Redisep® loại 12g bịt vàng (do Teledyne Isco, Lincoln, NE cung cấp). Cột này được rửa giải bằng gradien 0% đến 5% MeOH:DCM. Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng màng không màu.

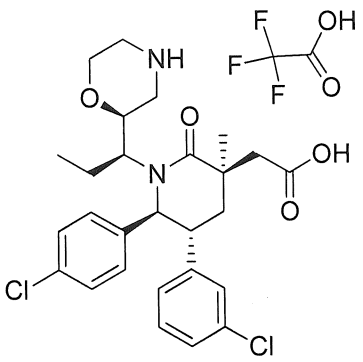
Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-1-((S)-1-(etylsulfonyl)butan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

(3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(5-clopyriđin-2-yl)-1-((S)-1-(etylthio)butan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 404, bước A) được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở đề mục theo quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 395, Bước C.

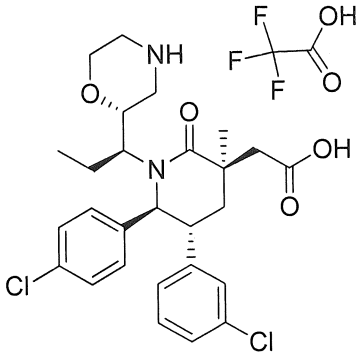
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) □ ppm 8,65 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,48 (dd, J = 2,4, 8,1 Hz, 1 H), 7,16 - 7,07 (m, 2 H), 6,98 (s, 1 H), 6,92 - 6,86 (m, 2 H), 5,00 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 4,25 - 4,16 (m, 1 H), 3,57 - 3,46 (m, 1 H), 3,26 (br s, 1 H), 3,15 (d, J = 15,3 Hz, 1 H), 3,10 - 3,01 (m, 2 H), 2,91 (d, J = 15,5 Hz, 1 H), 2,80 (d, J = 11,7 Hz, 1 H), 2,36 (t, J = 13,9 Hz, 1 H), 2,04 - 1,90 (m, 2 H), 1,50 - 1,40 (m, 7 H), 0,38 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); Phổ khối (ESI) m/z = 541,2 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 405

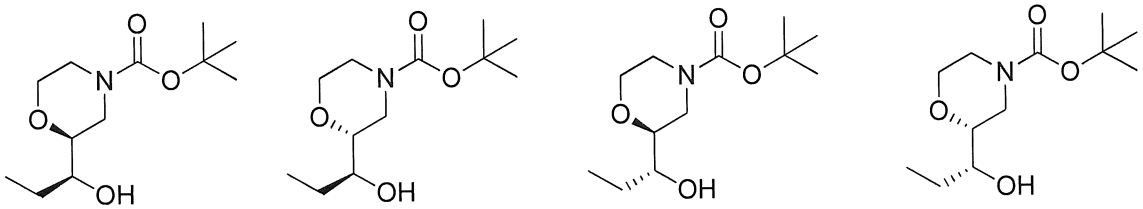
Muối TFA của axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-((S)-morpholin-2-yl)propyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic hoặc muối TFA của axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-((R)-morpholin-2-yl)propyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



(hoặc

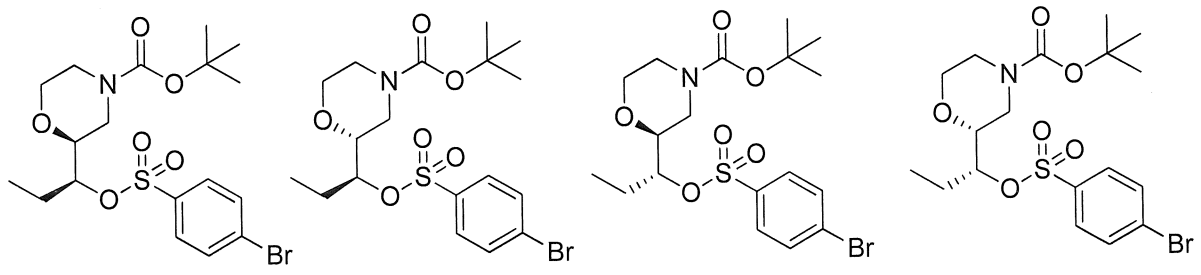


Bước A. (S)-tert-butyl 2-((S)-1-hyđroxypropyl)morpholin-4-carboxylat và (R)-tert-butyl 2-((S)-1-hyđroxypropyl)morpholin-4-carboxylat và (S)-tert-butyl 2-((R)-1-hyđroxypropyl)morpholin-4-carboxylat và (R)-tert-butyl 2-((R)-1-hyđroxypropyl)morpholin-4-carboxylat



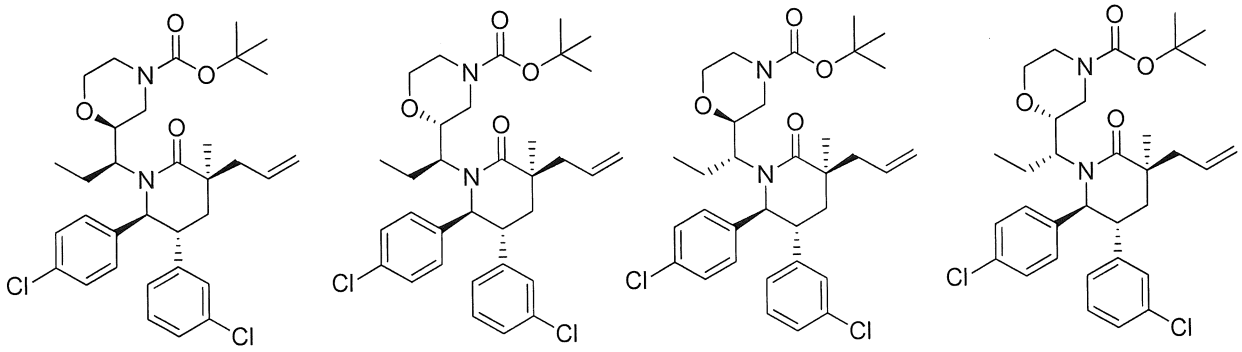
Dung dịch etylmagie bromua 3,0M trong đietyl ete (1,851ml, 5,55mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa (rac)-*tert*-butyl 2-formylmorpholin-4-carboxylat (0,996g, 4,63mmol) (do Tyger Scientific Inc., Ewing, NJ, USA cung cấp) trong THF (25ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 4 giờ, hỗn hợp này được tôi bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô để tạo ra hỗn hợp gồm các hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước B. (S)-tert-butyl 2-((S)-1-(((4-bromphenyl)sulfonyl)oxy)propyl)morpholin-4-carboxylat và (R)-tert-butyl 2-((S)-1-(((4-bromphenyl)sulfonyl)oxy)propyl)morpholin-4-carboxylat và (S)-tert-butyl 2-((R)-1-(((4-bromphenyl)sulfonyl)oxy)propyl)morpholin-4-carboxylat và (R)-tert-butyl 2-((R)-1-(((4-bromphenyl)sulfonyl)oxy)propyl)morpholin-4-carboxylat



DMAP (558mg, 4,56mmol) và 4-brombenzensulfonyl clorua (795mg, 3,11mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang theo Ví dụ 405, bước A (509mg, 2,075mmol;) trong DCM (6,9ml). Sau khi khuấy trong 18 giờ, hỗn hợp này được phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (cột 40g, chất rửa giải: 5% đến 30% EtOAc/hexan) để tạo ra hỗn hợp gồm các hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước C. (S)-tert-butyl 2-((S)-1-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)propyl)morpholin-4-carboxylat và (R)-tert-butyl 2-((S)-1-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)propyl)morpholin-4-carboxylat và (S)-tert-butyl 2-((R)-1-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)propyl)morpholin-4-carboxylat và (R)-tert-butyl 2-((R)-1-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)propyl)morpholin-4-carboxylat



Các brosylat đồng phân không đối quang (theo Ví dụ 404, Bước B, 124mg, 0,267mmol) được hòa tan trong toluen và cô trong chân không hai lần. Đioxan (1ml) được bổ sung vào, tiếp theo là natri *tert*-butoxit (25,7mg, 0,267mmol). Hỗn hợp này được đun nóng ở 85°C trong 2 ngày. Hỗn hợp này được phân bố giữa EtOAc và dung dịch nước NH_4Cl loãng. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (cột 4g, chất rửa giải: 5% đến 35% EtOAc/hexan) để tạo ra hỗn hợp gồm các hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước D. Muối TFA của axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-((S)-morpholin-2-yl)propyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic hoặc muối TFA của

axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-1-((R)-morpholin-2-yl)propyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

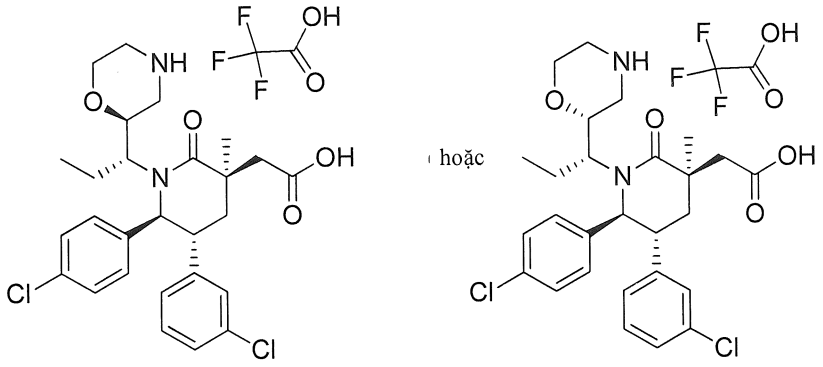
Hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang thu được trong Ví dụ 404, Bước C (100mg, 0,166mmol) được hòa tan trong THF (1ml). Nước (khoảng 0,5ml) được bổ sung cho đến khi dung dịch trở nên đục. t-BuOH được bổ sung cho đến khi dung dịch trở nên trong. NMO (29,2mg, 0,249mmol) được bổ sung vào, tiếp theo là dung dịch nước osmi tetroxit 4% (5,28µl, 0,831µmol). Sau khi khuấy trong 18 giờ, 3 giọt dung dịch nước OsO_4 4% nữa được bổ sung vào. Sau khi khuấy trong 4 giờ, 0,20ml chất phản ứng Jones được bổ sung vào. Sau 2 ngày, hỗn hợp này được phân bố giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ và DCM. Lớp nước được chiết bằng DCM và EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Hỗn hợp này được khuấy trong DCM (3ml) và TFA (1ml, 12,98mmol) trong 25 phút và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột: cột Gemini-NX C_{18} 5um; do Phenomonex, Torrance, CA cung cấp; chất rửa giải: 30% đến 50% MeCN + 0,1% dung dịch nước TFA + 0,1% TFA trong 20 phút) để tạo ra ba trong số bốn chất đồng phân không đối ảnh có thể có của hợp chất nêu ở đề mục này. Chất rửa giải ra đầu tiên trong số các chất này đồng phân không đối quang là hợp chất theo Ví dụ 405:

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 0,33 (t, *J*=7,5 Hz, 3 H) 1,30 - 1,42 (m, 1 H) 1,47 (s, 3 H) 1,68 - 1,82 (m, 1 H) 1,82 - 1,91 (m, 1 H) 2,19 – 2,26 (m, 2 H) 2,56 - 2,64 (m, 3 H) 2,68 - 2,87 (m, 1 H) 3,03 (d, *J*=12,3 Hz, 1 H) 3,07 - 3,33 (m, 2 H) 3,54 - 3,76 (m, 1 H) 3,76 - 3,99 (m, 1 H) 4,25 - 4,36 (m, 1 H) 4,51 (d, *J*=10,6 Hz, 1 H) 4,57 - 4,71 (m, 1 H) 6,70 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H) 7,00 (t, *J*=1,9 Hz, 1 H) 7,14 (t *J*=7,6 Hz, 1 H) 7,21 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H) 7,28 – 7,32 (m, 4 H) 8,13 (br s, 1 H) 11,54 (br s, 1 H). Phổ khối (ESI) m/z = 519,1 (M + 1).

VÍ DỤ 406

Muối TFA của axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((R)-1-((S)-

morpholin-2-yl)propyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic hoặc muối TFA của axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((R)-1-((R)-morpholin-2-yl)propyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



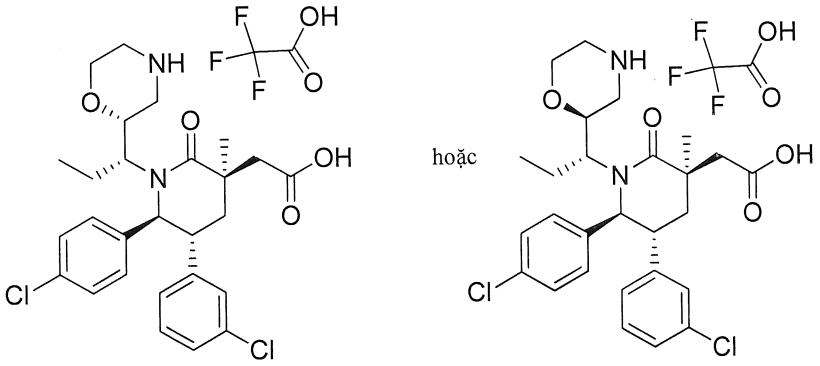
Bước rửa giải tiếp cột sắc ký lỏng cao áp trong Ví dụ 405, Bước D tạo ra một trong số các hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất đồng phân rửa giải ra thứ hai.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 0,93 - 1,11 (m, 3 H) 1,39 - 1,58 (m, 3 H) 1,62 - 1,78 (m, 1 H) 1,79 - 1,92 (m, 1 H) 1,93 - 2,02 (m, 1 H) 2,16 - 2,29 (m, 1 H) 2,55 - 2,70 (m, 2 H) 2,73 - 3,00 (m, 2 H) 3,03 - 3,24 (m, 2 H) 3,26 - 3,44 (m, 2 H) 3,45 – 3,54 (m, 1 H) 3,60 – 3,67 (m, 1 H) 3,75 - 3,97 (m, 1 H) 4,30 - 4,47 (m, 2 H) 6,73 (d, *J*=7,4 Hz, 1 H) 6,98 (br s, 1 H) 7,11 (t, *J*=8,0 Hz, 1 H) 7,17 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H) 7,23 – 7,33 (m, 4 H) 8,99 (br s, 1 H) 9,96 (br s, 1 H). Phổ khối (ESI) m/z = 519,1 (M + 1).

VÍ DỤ 407

Muối TFA của axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((R)-1-((R)-

morpholin-2-yl)propyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic hoặc muối TFA của axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((R)-1-((S)-morpholin-2-yl)propyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

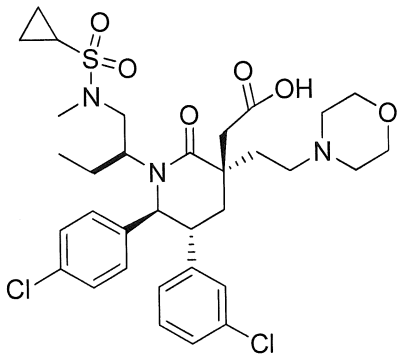


Việc rửa giải tiếp ra khỏi cột sắc ký lỏng cao áp trong Ví dụ 405 tạo ra chất còn lại (không phải hợp chất theo Ví dụ 406) nêu ở đề mục này chất đồng phân rửa giải ra thứ ba.

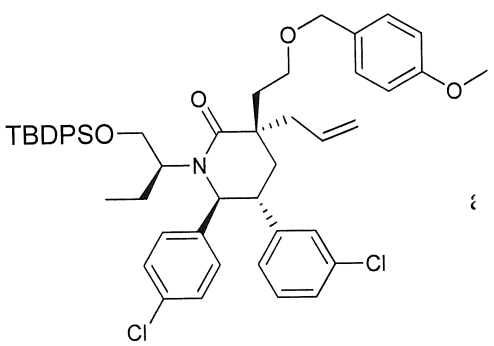
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 1,10 (t, *J*=7,5 Hz, 3 H) 1,47 (s, 3 H) 1,83 – 1,93 (m, 1 H) 1,98 - 2,09 (m, 2 H) 2,15 - 2,32 (m, 2 H) 2,59 - 2,64 (m, 1 H) 2,66 - 2,72 (m, 2 H) 2,73 - 2,85 (m, 2 H) 3,23 (d, *J*=13,3 Hz, 1 H) 3,43 (t, *J*=12,2 Hz, 1 H) 3,66 (t, *J*=11,7 Hz, 1 H) 3,77 - 3,92 (m, 2 H) 4,34 (t, *J*=8,1 Hz 1 H) 4,41 (d, *J*=10,6 Hz, 1 H) 6,73 (d, *J*=7,6 Hz 1 H) 6,96 (br s, 1 H) 7,08 (t, *J*=8,0 Hz, 1 H) 7,13 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H) 7,25 - 7,42 (m, 4 H) 9,16 (br s, 1 H) 9,43 (br s, 1 H). Phổ khối (ESI) m/z = 519,1 (M + 1).

VÍ DỤ 408

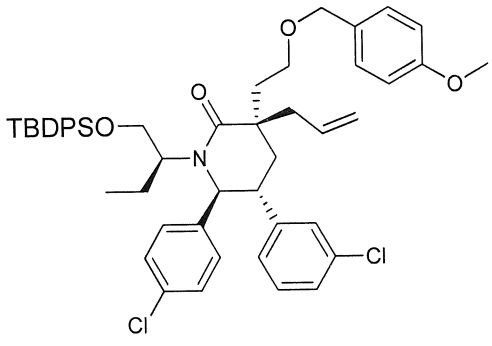
Axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-3-(2-morpholinoetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Bước A. (3R,5R,6S)-3-Alyl-1-((S)-1-((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-(2-((4-metoxybenzyl)oxy)etyl)piperiđin-2-on và (3S,5R,6S)-3-alyl-1-((S)-1-((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-(2-((4-metoxybenzyl)oxy)etyl)piperiđin-2-on



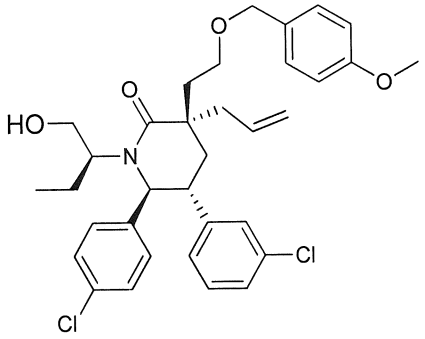
và



Hợp chất nêu ở đề mục này thu được từ (3R,5R,6S)-1-((S)-1-((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 127, Bước A) và 1-((2-iođoetoxy)metyl)-4-methoxybenzen [*J. Am. Chem. Soc.*, 124, 8206–8219, (2002)] theo quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 69, Bước A. Bước tinh chế cặn theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên silicagel (rửa giải: 0% đến 20% EtOAc/hexan, građien rửa giải trong 30 phút) tạo ra các sản phẩm mong muốn ở dạng hỗn hợp gồm các epime C3.

Phổ khối (ESI) m/z = 834,4 (M+1) và 856,4 (M+Na).

Bước B. (3R,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-(2-((4-metoxybenzyl)oxy)etyl)piperiđin-2-on

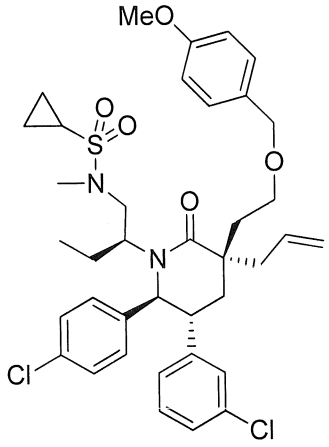


Dung dịch chứa TBAF (1,0M trong THF, 34,5ml, 34,5mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa hỗn hợp gồm (3R,5R,6S)-3-alyl-1-((S)-1-((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-(2-((4-metoxybenzyl)oxy)etyl)piperiđin-2-on và (3S,5R,6S)-3-alyl-1-((S)-1-((tert-butylđiphenylsilyl)oxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-(2-((4-metoxybenzyl)oxy)etyl)piperiđin-2-on (19,23g, 23,03mmol; Ví dụ 408, Bước A) trong THF (92ml) ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng này được theo dõi theo phương pháp LCMS, và khi kết thúc thì hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm (không gia nhiệt), sau đó pha loãng trong 400ml EtOAc. HCl (1N, 150ml) được bổ sung vào. Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa vài lần bằng nước, làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và dịch lọc được cô. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: 10% đến 20% EtOAc/hexan, građien rửa giải trong 30 phút) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này cùng với epime C3 của nó ở dạng bọt trong không màu. Từng chất đồng phân lập thể được tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng (lưu tốc: 120ml/phút, 1g mỗi lần nạp vào, trên cột

Chiralcel® OD-H 5cm đường kính trong × 50cm, 20□m; do Daicel Chemical Industries LTD cung cấp, bằng cách sử dụng 6% rượu isopropylic/hexan làm chất rửa giải) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất đồng phân rửa giải ra đầu tiên (t_R = 11 đến 23 phút) ở dạng dầu nhớt, trong.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 0,61 (t, *J*=7,5 Hz, 3 H) 1,33 (ddd, *J*=13,9, 7,8, 5,8 Hz, 1 H) 1,79 (dd, *J*=13,7, 2,9 Hz, 1 H) 1,94 (dt, *J*=14,8, 7,5 Hz, 1 H) 2,02 (s, 1 H) 2,11 - 2,21 (m, 3 H) 2,26 (t, *J*=13,6 Hz, 1 H) 2,77 (dd, *J*=13,3, 6 Hz, 1 H) 3,12 (br s, 1 H) 3,22 (ddd, *J*=13,5, 10,6, 2,8 Hz, 1 H) 3,58 (d, *J*=3,7 Hz, 2 H) 3,70 (t, *J*=6,4 Hz, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 4,35 (d, *J*=10,5 Hz, 1 H) 4,37 - 4,50 (m, 2 H) 5,12 - 5,22 (m, 2 H) 5,75 - 5,86 (m, 1 H) 6,64 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H) 6,85 (m, 2 H) 6,92 (s, 2 H) 7,06 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H) 7,10 - 7,19 (m, 3 H) 7,21 (m, *J*=8,6 Hz, 2 H). Phổ khối (ESI) m/z = 596,2 (M+H) và 618,2 (M+Na).

Bước C. N-((S)-2-((3R,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-(2-(4-metoxybenzyl oxy)etyl)-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)-N-metylxyclopropansulfonamit

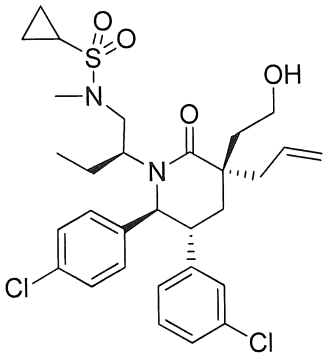


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-(2-(4-metoxybenzyloxy)etyl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 408, Bước B) và N-metylxyclopropansulfonamit theo quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 201, Bước A.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 0,55 (br s, 3 H) 0,87 - 0,99 (m, 2 H) 1,19 (td, *J*=5,4, 1,6 Hz, 1 H) 1,48 - 1,65 (m, 4 H) 1,75 (dd, *J*=13,7, 3,2 Hz, 1 H) 1,85 (dquin, *J*=14,7, 7,5 Hz, 1 H) 2,02 (s, 1 H) 2,06 - 2,11 (m, 1 H) 2,16 - 2,30 (m, 3 H) 2,52 (br s, 2 H) 2,87 (s, 1 H) 2,89 (s, 3 H) 3,20 (ddd, *J*=13,6, 10,7, 3,1 Hz, 1 H) 3,71 (t,

J=7 Hz, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 4,41 - 4,50 (m, 2 H) 4,66 (br s, 1 H) 5,04 - 5,12 (m, 2 H) 5,76 - 5,88 (m, 1 H) 6,83 (d, *J*=6,9 Hz, 1 H) 6,85 - 6,90 (m, 2 H) 6,91 (s, 1 H) 7,08 - 7,20 (m, 4 H) 7,25 (s, 1 H). Phổ khối (ESI) m/z = 713,2 (M+1) và 735,2 (M+Na).

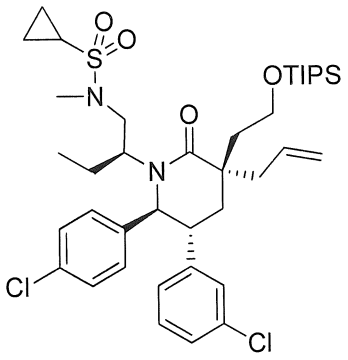
Bước D. N-((S)-2-((3R,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-(2-hyđroxyetyl)-2- oxopiperiđin-1-yl)butyl)-N-metylxyclopropansulfonamit



2,6-đi-tert-butylpyriđin (2,93ml, 12,99mmol) tiếp theo là DDQ (3,93g, 17,32mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3,09g (4,33mmol) N-((S)-2-((3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-(2-(4-metoxybenzyloxy)etyl)-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)-N-metylxyclopropan sulfonamit (theo Ví dụ 408, bước C) trong hỗn hợp gồm DCM (82ml) và nước (4,56ml) [theo tỷ lệ 18:1]. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy kỹ ở nhiệt độ môi trường trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng 150ml dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa/dung dịch nước muối và chiết vào 600ml etyl axetat, sau đó 200ml EtOAc x 2 (chất kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc). Các lớp hữu cơ kết hợp được được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và dịch lọc được làm bay hơi. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: 50% đến 100%% EtOAc/hexan, građien rửa giải) tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng bọt.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 0,54 (br s, 3 H) 0,92 - 1,06 (m, 2 H) 1,20 (dd, *J*=4,8, 2,1 Hz, 2 H) 1,27 (t, *J*=7,2 Hz, 1 H) 1,53 - 1,66 (m, 1 H) 1,66 - 1,76 (m, 2 H) 1,95 (dt, *J*=14,9, 7,6 Hz, 1 H) 2,23 - 2,39 (m, 3 H) 2,59 (br s, 1 H) 2,87 (s, 1 H) 2,90 (s, 3 H) 3,17 (ddd, *J*=13,8, 10,6, 3,1 Hz, 1 H) 3,77 (dt, *J*=12,0, 4,6 Hz, 1 H) 4,10 - 4,20 (m, 1 H) 4,71 (br s, 1 H) 5,07 - 5,21 (m, 2 H) 5,65 - 5,80 (m, 1 H) 6,90 (br s, 1 H) 6,96 (s, 1 H) 7,11 - 7,16 (m, 2 H) 7,22 (br s, 1 H) 7,26 (br s, 2 H). Phổ khối (ESI) m/z = 593,2 (M+1) và 615,2 (M+Na).

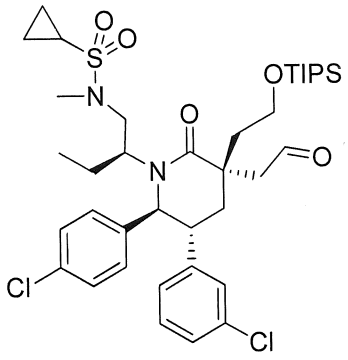
Bước E. N-((S)-2-((3R,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxo-3-(2-((t-riisopropylsilyl)oxy)etyl)piperiđin-1-yl)butyl)-N-metylxyclopropansulfonamit



TIPS-Cl (1,17ml, 5,52mmol) được bổ sung từ từ bằng xiranh vào dung dịch chứa 2,52g (4,25mmol) N-((S)-2-((3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-(2-hyđroxyetyl)-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)-N-metylxyclopropansulfonamit (theo Ví dụ 408, Bước D), DMAP (0,026g, 0,212mmol), và imiđazol (0,723g, 10,61mmol) trong DCM (16,98ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường, và bổ sung thêm các chất phản ứng vào cho đến khi phản ứng được coi là kết thúc theo phương pháp LCMS và TLC. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách bổ sung 6ml MeOH vào, sau đó được chiết bằng DCM (70ml x 2). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (30ml), dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (20ml), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: 0% đến 40% EtOAc/DCM, građien rửa giải) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu trong không màu.

Phổ khối (ESI) m/z = 749,4 (M+1).

Bước F. N-((S)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxo-3-(2-oxoetyl)-3-(2-(triisopropylsilyloxy)etyl)piperiđin-1-yl)butyl)-N-metylxyclopropansulfonamit

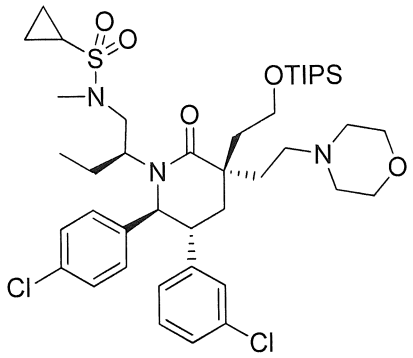


N-((S)-2-((3R,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxo-3-(2-(triisopropylsilyloxy)etyl)piperiđin-1-yl)butyl)-N-metylxyclopropansulfonamit (theo Ví dụ 408, Bước E) được xử lý theo quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví

dụ 91, Bước E. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (12g SiO_2, chất rửa giải: 0% đến 30% EtOAc/hexan, građien rửa giải) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu trong.

Phổ khối (ESI) m/z = 751,2 (M+1)

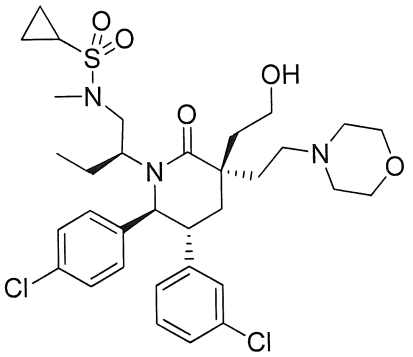
Bước G. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-(2-morpholinoetyl)-2-oxo-3-(2-(triisopropylsilyloxy)etyl)piperiđin-1-yl)butyl)-N-metylxyclopropansulfonamit



N-((S)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxo-3-(2-oxoetyl)-3-(2-((triisopropylsilyl)oxy)etyl)piperiđin-1-yl)butyl)-N-metylxyclopropansulfonamit (theo Ví dụ 408, Bước F) và morpholin được kết hợp theo quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 91, Bước F. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel (rửa giải: 50% đến 100% EtOAc/DCM, građien rửa giải trong thời gian 15 phút) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng thủy tinh trong không màu.

Phổ khối (ESI) m/z = 822,4 (M+1)

Bước H. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-(2-hyđroxyetyl)-3-(2-morpholinoetyl)-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)-N-metylxyclopropansulfonamit



N-((S)-2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-(2-morpholinoetyl)-2-oxo-3-(2-(triisopropylsilyloxy)etyl)piperiđin-1-yl)butyl)-N-

metylxyclopropansulfonamit (theo Ví dụ 408, Bước G) được xử lý theo quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 69, bước D để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 0,53 (t, *J*=7,6 Hz, 3 H) 1,02 - 1,06 (m, 1 H) 1,06 - 1,14 (m, 1 H) 1,14 - 1,22 (m, 1 H) 1,22 - 1,31 (m, 1 H) 1,49 (d, *J*=7,1 Hz, 1 H) 1,64 (ddd, *J*=14,2, 7,8, 3,7 Hz, 3 H) 1,77 - 1,98 (m, 4 H) 1,98 - 2,02 (m, 1 H) 2,02 - 2,06 (m, 3 H) 2,25 - 2,43 (m, 4 H) 2,44 - 2,50 (m, 1 H) 2,61 (dd, *J*=13,8, 1,8 Hz, 1 H) 2,79 - 2,89 (m, 3 H) 2,89 - 3,06 (m, 2 H) 3,12 - 3,26 (m, 1 H) 3,39 - 3,50 (m, 2 H) 3,50 - 3,56 (m, 1 H) 3,61 (d, *J*=12,7 Hz, 1 H) 3,75 - 3,90 (m, 1 H) 3,92 - 4,09 (m, 3 H) 4,14 - 4,38 (m, 2 H) 4,48 (br s, 1 H) 4,68 (d, *J*=10,5 Hz, 1 H) 6,82 - 6,93 (m, 1 H) 6,98 (s, 2 H) 7,08 - 7,21 (m, 2 H) 12,31 (br s, 1 H).

Phổ khối (ESI) m/z = 666,2 (M+1)

Bước I. Axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-3-(2-morpholinoetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

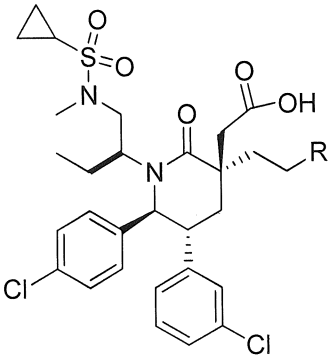
N-((S)-2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-(2-hyđroxyetyl)-3-(2-morpholinoetyl)-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)-N-metylxyclopropansulfonamit (theo Ví dụ 408, Bước H) được xử lý theo quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 69, bước E. Phản ứng (bằng cách sử dụng 4 đương lượng chất phản ứng Jones) này hoàn thành trong thời gian ngắn hơn 2 phút ở 0°C, sau đó hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng MeOH (10 đương lượng) và được pha loãng trong EtOAc. Dung dịch này được gạn ra khỏi nguyên liệu không hòa tan, được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ dung dịch, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (cột C_{18} OBD 10µm điều chế Sunfire (do Waters, Milford, MA cung cấp), građien rửa giải 40% MeCN trong nước đến 75% MeCN trong nước trong khoảng thời gian 30 phút, khi cả hai dung môi đều chứa 0,1% TFA) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng muối TFA.

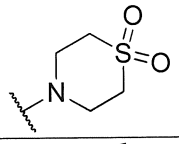
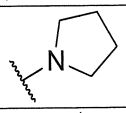
^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 0,49 (t, *J*=7,5 Hz, 3 H) 0,96 - 1,16 (m, 3 H) 1,17 - 1,28 (m, 1 H) 1,56 - 1,67 (m, 1 H) 1,85 (dt, *J*=15,2, 7,7 Hz, 1 H) 2,00 (dd, *J*=13,6, 3,1 Hz, 1 H) 2,06 - 2,16 (m, 1 H) 2,22 - 2,41 (m, 3 H) 2,57 - 2,66 (m, 1 H) 2,71 (br s, 1 H) 2,85 (s, 3 H) 2,87 - 2,96 (m, 3 H) 2,99 (br s, 1 H) 3,03 (br s, 1 H) 3,16 - 3,27 (m, 1 H) 3,34 (br s, 1 H) 3,52 - 3,66 (m, 2 H) 3,70 (d, *J*=12 Hz, 1 H) 3,79 - 3,96

(m, 2 H) 4,03 (d, *J*=11 Hz, 2 H) 4,38 (br s, 1 H) 4,68 (d, *J*=10,5 Hz, 1 H) 6,84 - 6,94 (m, 2 H) 6,98 (s, 2 H) 7,10 - 7,17 (m, 2 H) 7,22 - 7,27 (m, 1 H) 8,42 (br s, 3 H) 11,01 (br s, 1 H). Phổ khối (ESI) m/z = 680,2 (M+1).

Các hợp chất theo các Ví dụ 409 đến 411 được điều chế từ N-((S)-2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxo-3-(2-oxoetyl)-3-(2-(triisopropylsilyloxy)etyl)piperiđin-1-yl)

butyl)-N-metylxyclopropansulfonamit (theo Ví dụ 408, Bước F) theo các quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 408, thay thế morpholin ở bước G bằng amin thích hợp.



Ví dụ	R=
409	
410	
411	

VÍ DỤ 409

Muối TFA của axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-(2-(1,1-đioxiđot-hiomorpholino)etyl)-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) □ ppm 0,51 (t, *J*=7,5 Hz, 3 H) 1,00 - 1,07 (m, 1 H) 1,07 - 1,19 (m, 2 H) 1,21 - 1,30 (m, 2 H) 1,54 - 1,68 (m, 1 H) 1,79 - 1,91 (m, 1 H) 1,95 (dd,

J=13,7, 2,7 Hz, 1 H) 2,26 (t, *J*=13,5 Hz, 2 H) 2,29 - 2,39 (m, 2 H) 2,61 (d, *J*=13 Hz, 1 H) 2,73 (br s, 1 H) 2,79 (d, *J*=13,7 Hz, 1 H) 2,84 (s, 3 H) 2,88 - 2,96 (m, 1 H) 3,20 (ddd, *J*=13,4, 10,7, 3,1 Hz, 1 H) 3,52 (br s, 3 H) 3,57 (d, *J*=8,3 Hz, 3 H) 3,86 (br s, 4 H) 4,43 (t, *J*=12,1 Hz, 1 H) 4,70 (d, *J*=10,8 Hz, 1 H) 6,87 (d, *J*=7,1 Hz, 1 H) 6,99 (s, 3 H) 7,12 - 7,21 (m, 2 H) 7,27 (br s, 1 H). Phổ khối (ESI) m/z = 728,2 (M+1).

VÍ DỤ 410

Muối HCl của axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(N-metyl-xyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxo-3-(2-(pyroliđin-1-yl)etyl)piperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) □ ppm 0,52 (t, *J*=7,6 Hz, 3 H) 0,98 - 1,21 (m, 4 H) 1,69 (ddd, *J*=14,2, 7,6, 4,9 Hz, 1 H) 1,77 - 1,92 (m, 1 H) 1,92 - 2,10 (m, 3 H) 2,10 - 2,24 (m, 3 H) 2,27 - 2,42 (m, 2 H) 2,54 - 2,62 (m, 1 H) 2,76 (dd, *J*=14,2, 2 Hz, 1 H) 2,79 - 2,87 (m, 1 H) 2,88 (s, 3 H) 2,91 - 3,03 (m, 1 H) 3,12 (dtd, *J*=11,3, 8,0, 3,2 Hz, 2 H) 3,33 - 3,46 (m, 2 H) 3,63 (ddd, *J*=12,9, 8,9, 7,1 Hz, 1 H) 3,66 - 3,77 (m, 2 H) 4,39 (t, *J*=10,9 Hz, 1 H) 4,81 (d, *J*=11 Hz, 1 H) 6,94 - 7,02 (m, 1 H) 7,08 (s, 1 H) 7,12 - 7,24 (m, 3 H) 7,32 (d, *J*=7,8 Hz, 2 H). Phổ khối (ESI) m/z = 728,2 (M+1).

VÍ DỤ 411

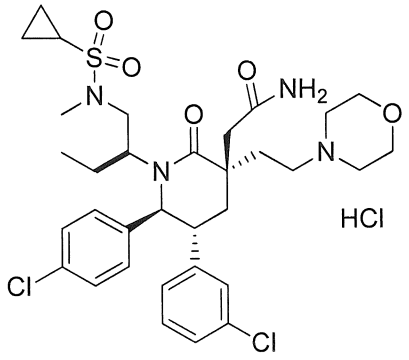
Muối HCl của axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-(2-(đimetylamino)etyl)-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) □ ppm 0,52 (t, *J*=7,6 Hz, 3 H) 0,98 - 1,21 (m, 4 H) 1,69 (ddd, *J*=14,3, 7,7, 4,2 Hz, 1 H) 1,76 - 1,93 (m, 1 H) 1,98 (dd, *J*=13,7, 3,2 Hz, 1 H) 2,12 (ddd, *J*=14,5, 7,6, 5 Hz, 1 H) 2,29 - 2,44 (m, 2 H) 2,55 - 2,66 (m, 1 H) 2,76 (dd, *J*=14,2, 2 Hz, 1 H) 2,80 - 2,88 (m, 1 H) 2,88 - 3,06 (m, 11 H) 3,24 - 3,37 (m, 2 H) 3,42 (ddd, *J*=13,6, 10,8, 3,1 Hz, 1 H) 3,61 (dt, *J*=13,3, 7,8 Hz, 1 H) 4,42 (t, *J*=11,3 Hz, 1 H) 4,81 (d, *J*=11 Hz, 1 H) 6,93 - 7,04 (m, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 7,12 - 7,26 (m, 3 H) 7,32 (d, *J*=7,6 Hz, 2 H). Phổ khối (ESI) m/z = 638,2 (M+1).

VÍ DỤ 412

2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfona-miđo)

butan-2-yl)-3-(2-morpholinoetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetamit ở dạng muối HCl



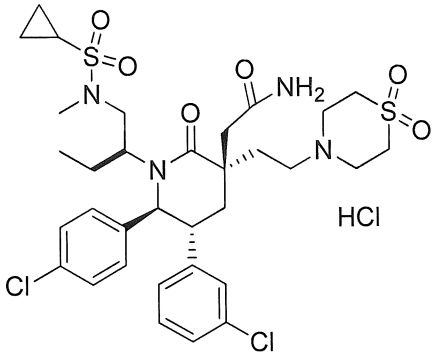
HATU (119mg, 0,313mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 83mg (0,522mmol) muối TFA của axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-3-(2-morpholinoetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (theo Ví dụ 408, bước I) và TEA (72,8µl, 0,522mmol) trong DMF (2,09ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 3 phút ở nhiệt độ môi trường, sau đó dung dịch chứa NH_3 (7M trong MeOH, 0,45ml, 3,13mmol) được bổ sung vào. Nguyên liệu này ban đầu đã được dùng hết trong vòng vài phút. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (cột C_{18} OBD 10µm điều chế Sunfire (do Waters, Milford, MA cung cấp), građien rửa giải 40% MeCN trong nước đến 75% MeCN trong nước trong khoảng thời gian 30 phút, khi cả hai dung môi đều chứa 0,1% TFA). Một vài giọt HCl được bổ sung vào trước khi đông khô nhanh, sao cho hợp chất nêu ở đề mục này được tạo ra ở dạng muối HCl.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 0,55 (t, *J*=7,6 Hz, 3 H) 0,98 - 1,09 (m, 2 H) 1,09 - 1,24 (m, 2 H) 1,61 - 1,78 (m, 1 H) 1,83 - 1,99 (m, 1 H) 2,08 - 2,17 (m, 1 H) 2,33 (t, *J*=13,7 Hz, 1 H) 2,46 (ddd, *J*=15, 8,1, 7,2 Hz, 1 H) 2,56 - 2,64 (m, 1 H) 2,73 - 2,83 (m, 2 H) 2,83 - 2,93 (m, 4 H) 2,99 (d, *J*=14,4 Hz, 1 H) 3,11 (td, *J*=12,1, 3,4 Hz, 1 H) 3,16 - 3,27 (m, 1 H) 3,36 - 3,51 (m, 2 H) 3,51 - 3,67 (m, 2 H) 3,67 - 3,73 (m, 1 H) 3,74 - 3,88 (m, 2 H) 4,13 (t, *J*=9,8 Hz, 2 H) 4,39 (t, *J*=12,4 Hz, 1 H) 4,81 (d, *J*=11 Hz, 1 H) 6,89 - 7,05 (m, 1 H) 7,08 (s, 1 H) 7,11 - 7,27 (m, 3 H) 7,34 (d, *J*=7,1 Hz, 2 H). Phổ khối (ESI) m/z = 679,2 (M+1).

VÍ DỤ 413

2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)

butan-2-yl)-3-(2-morpholinoetyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetamit, muối HCl

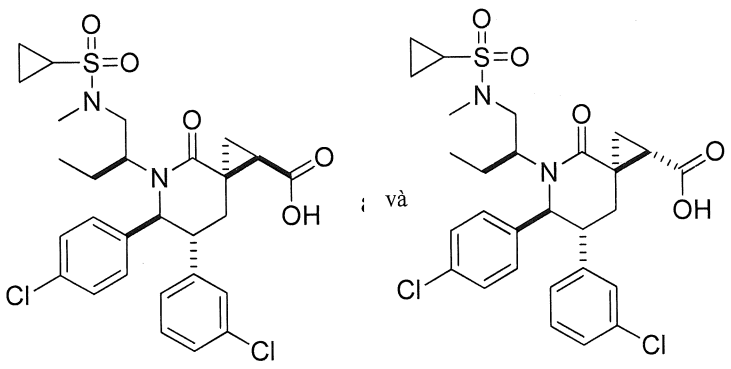


Axit 2-((3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-(2-(1,1-đioxiđothiomorpholino)etyl)-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (theo Ví dụ 409) được xử lý theo quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 412 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

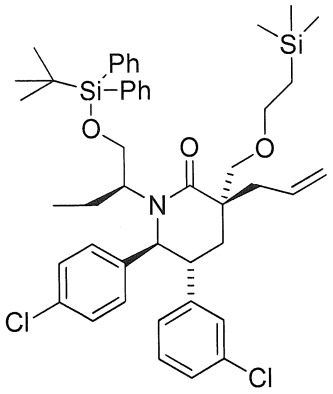
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) □ ppm 0,53 (t, *J*=7,6 Hz, 3 H) 0,98 - 1,07 (m, 2 H) 1,07 - 1,16 (m, 1 H) 1,20 (td, *J*=8,6, 4,4 Hz, 1 H) 1,70 (ddd, *J*=14,2, 7,8, 3,9 Hz, 1 H) 1,91 (dt, *J*=15, 7,6 Hz, 1 H) 2,01 (dd, *J*=13,5, 2,9 Hz, 1 H) 2,12 (dt, *J*=14,8, 5,3 Hz, 1 H) 2,32 (t, *J*=13,7 Hz, 1 H) 2,39 - 2,51 (m, 1 H) 2,59 (dt, *J*=12,6, 6,4 Hz, 1 H) 2,75 - 2,87 (m, 3 H) 2,89 (s, 3 H) 2,98 (d, *J*=14,7 Hz, 1 H) 3,37 - 3,49 (m, 1 H) 3,50 - 3,65 (m, 5 H) 3,65 - 3,75 (m, 1 H) 3,95 (br s, 4 H) 4,38 (t, *J*=12 Hz, 1 H) 4,79 (d, *J*=10,8 Hz, 1 H) 7,01 (dd, *J*=6,5, 2,1 Hz, 1 H) 7,07 (s, 1 H) 7,10 - 7,26 (m, 3 H) 7,32 (d, *J*=7,1 Hz, 2 H). Phổ khối (ESI) m/z = 727,2 (M+1).

VÍ DỤ 414

Axit (1R,3S,6S,7R)-7-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-5-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-4-oxo-5-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic và axit (3S,6S,7R)-7-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-5-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-4-oxo-5-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic



Bước A. (3R,5R,6S)-3-Alyl-1-((S)-1-(tert-butylđiphenylsilyloxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)piperiđin-2-on

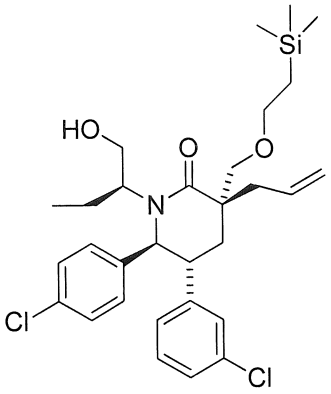


Lithi bis(trimetylsilyl)amit, (dung dịch 1M trong toluen, 4,76ml, 4,76mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (5R,6S)-1-((S)-1-(tert-butylđiphenylsilyloxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 185, Bước C, 2,0g, 3,17mmol) và 3-brompropen (0,274ml, 3,17mmol) trong THF ở -78°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến 0°C và khuấy trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh lại đến -78°C, dung dịch chứa LDA (7,93mmol trong THF), tiếp theo là 2-(clometoxy)etyltrimetylsilan (0,842ml, 4,76mmol), được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến 50°C và khuấy trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng HCl (1N). Chiết phẩm hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa và làm khô trên Na_2SO_4. Dung dịch này được lọc và cô trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng građien 0% đến 20% EtOAc trong hexan, để tạo ra (3S,5R,6S)-3-alyl-1-((S)-1-(tert-butylđiphenylsilyloxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)piperiđin-2-on ở dạng chất đồng phân không đối quang rửa giải ra đầu tiên và hợp chất nêu ở đề mục này chất đồng phân không đối quang thứ hai ở dạng dầu.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm -0,07 - 0,05 (m, 9 H) 0,37 (t, *J*=7,6 Hz, 3 H) 0,91 - 1,05 (m, 3 H) 1,28 - 1,46 (m, 2 H) 1,79 (dd, *J*=13,6, 2,8 Hz, 1 H) 1,86 (ddd, *J*=14,1, 9,3, 7,2 Hz, 1 H) 2,35 (dd, *J*=13,8, 7,9 Hz, 1 H) 2,49 - 2,65 (m, 2 H) 2,68 - 2,83 (m, 1 H) 3,02 - 3,17 (m, 2 H) 3,39 - 3,53 (m, 2 H) 3,59 (td, *J*=10, 7,0 Hz, 2 H) 3,84 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H) 4,08 (t, *J*=10 Hz, 1 H) 4,42 (d, *J*=10,6 Hz, 1 H) 5,03 - 5,19 (m,

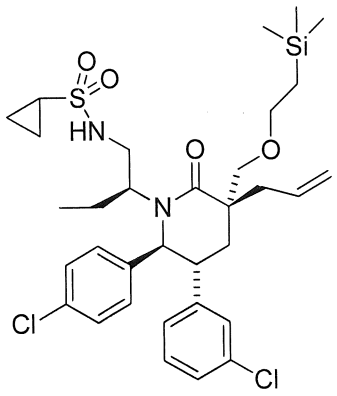
2 H) 5,76 - 5,95 (m, 1 H) 6,66 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H) 6,92 (t, *J*=1,8 Hz, 2 H) 6,97 - 7,10 (m, 3 H) 7,15 (d, *J*=7,4 Hz, 2 H).

Bước B. (3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)piperiđin-2-on



Dung dịch TBAF 1M trong THF (2,15ml, 2,15mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-1-((S)-1-(tert-butylđiphenylsilyloxy)butan-2-yl)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 414, Bước A; 860mg, 1,074mmol) trong THF. Hỗn hợp phản ứng này được làm tăng nhiệt độ để hồi lưu trong 3 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng HCl (dung dịch nước 1N). Chiết phẩm hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa và làm khô trên Na_2SO_4. Dung dịch này được lọc và cô để tạo ra nguyên liệu thô ở dạng thủy tinh mà được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silic đioxit rửa giải bằng 20% EtOAc trong hexan, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn.

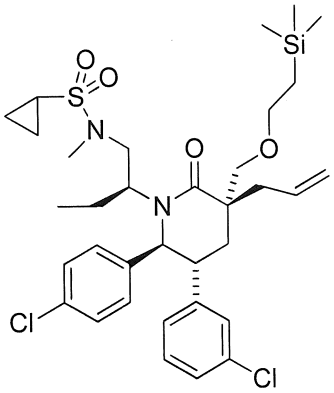
Bước C. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxo-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)piperiđin-1-yl)butyl)xyclopropansulfonamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 414, Bước B) và N-metylxyclopropansulfonamit theo quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 201, Bước A. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói sẵn RediSep® (do Teledyne Isco, Lincoln, NE cung cấp) (12g), rửa giải bằng građien 0% đến 80% EtOAc trong hexan, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu.

Phổ khối (ESI) m/z = 665,2 (M+1).

Bước D. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxo-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)piperiđin-1-yl)butyl)-N-metylxyclopropansulfonamit

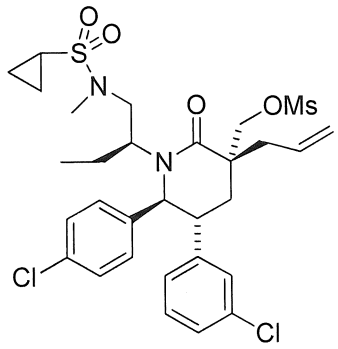


Dung dịch chứa N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxo-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)piperiđin-1-yl)butyl)xyclopropansulfonamit (theo Ví dụ 414, Bước C, 1,5g, 2,253mmol) trong THF được xử lý bằng natri hyđrua (dịch phân tán 60% trong dầu khoáng, 6,76mmol) và iođometan (0,280ml, 4,51mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng HCl (1N) và pha loãng bằng DCM. Chiết phẩm hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa và làm khô trên Na_2SO_4. Dung dịch này được lọc và cô trong chân không để tạo ra nguyên liệu thô ở dạng dầu. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói sẵn RediSep® (do Teledyne Isco, Lincoln, NE cung cấp) (4g), rửa giải bằng građien 0% đến 80% EtOAc trong hexan, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm -0,06 - 0,03 (m, 9 H) 0,54 (t, *J*=6,9 Hz, 3 H) 0,80 - 1,03 (m, 5 H) 1,13 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H) 1,14 - 1,23 (m, 2 H) 1,56 - 1,65 (m, 2 H)

1,75 - 1,93 (m, 2 H) 2,28 (t, *J*=4,5 Hz, 1 H) 2,51 (t, *J*=13,8 Hz, 1 H) 2,60 (d, *J*=7,4 Hz, 2 H) 3,01 (s, 3 H) 3,20 (ddd, *J*=13,9, 10,8, 3,1 Hz, 1 H) 3,31 - 3,40 (m, 1 H) 3,40 - 3,49 (m, 1 H) 3,49 - 3,60 (m, 1 H) 3,79 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H) 4,71 (d, *J*=10,8 Hz, 1 H) 5,11 - 5,24 (m, 2 H) 5,83 - 6,00 (m, 1 H) 6,84 - 6,91 (m, 1 H) 6,94 (s, 1 H) 7,01 (d, *J*=7,8 Hz, 2 H) 7,07 - 7,16 (m, 2 H) 7,21 (d, *J*=8,2 Hz, 2 H).

Bước E. ((3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)metyl metansulfonat



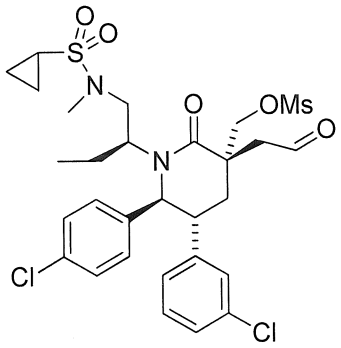
Dung dịch chứa N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-2-oxo-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)piperiđin-1-yl)butyl)-N-metylxyclopropansulfonamit (theo Ví dụ 414, Bước D, 1,85g, 2,72mmol) trong DCM được xử lý bằng bo triflorua (đietyl eterat, được tinh chế, được chưng cất lại, 0,672ml, 5,44mmol) trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM và rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa. Chiết phẩm hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô trong chân không để tạo ra nguyên liệu thô ở dạng dầu. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên cột silicagel đã đóng gói sẵn RediSep® (do Teledyne Isco, Lincoln, NE cung cấp) (12g), rửa giải bằng građien 0% đến 80% EtOAc trong hexan, để tạo ra chất trung gian N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-(hyđroxymetyl)-2-oxopiperiđin-1-yl)butyl)-N-metylxyclopropansulfonamit (1,55g, 2,67mmol, hiệu suất 98%) ở dạng dầu mà được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo.

Metansulfonyl clorua (0,200ml, 2,59mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-(hyđroxymetyl)-2-oxopiperiđin-1-yl)

butyl)-N-metylxyclopropansulfonamit (1,0g, 1,725mmol) và trietylamin (0,480ml, 3,45mmol) trong DCM. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản

ứng này được pha loãng bằng DCM và rửa bằng HCl (1N) và dung dịch NaCl bão hòa và làm khô trên Na_2SO_4. Dung dịch này được lọc và cô trong chân không để tạo ra nguyên liệu thô ở dạng dầu. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói sẵn RediSep® (do Teledyne Isco, Lincoln, NE cung cấp) (12g), rửa giải bằng građien 0% đến 80% EtOAc trong hexan, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu. Phổ khối (ESI) m/z = 657,2 (M+1).

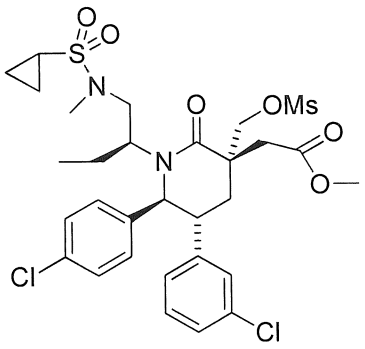
Bước F. ((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxo-3-(2-oxoetyl)piperiđin-3-yl)metyl metansulfonat



Ozon được sục qua dung dịch chứa ((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxopiperiđin-3-yl)metyl metansulfonat (theo Ví dụ 414, Bước E, 1,12g, 1,703mmol) trong 10% MeOH-DCM ở -78°C cho đến khi xuất hiện màu xanh. Hỗn hợp phản ứng được sục khí nitơ, tiếp theo là bổ sung đimetyl sulfua (1,251ml, 17,03mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. nguyên liệu thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên cột silicagel đã đóng gói sẵn RediSep® (do Teledyne Isco, Lincoln, NE cung cấp) (12g), rửa giải bằng građien 0% đến 80% EtOAc trong hexan, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 0,35 - 0,59 (m, 3 H) 0,95 (dt, *J*=5,0, 2,5 Hz, 2 H) 1,05 - 1,17 (m, 2 H) 1,43 - 1,69 (m, 1 H) 1,69 - 1,90 (m, 2 H) 2,04 - 2,18 (m, 1 H) 2,17 - 2,32 (m, 2 H) 2,32 - 2,53 (m, 1 H) 2,58 - 2,94 (m, 5 H) 2,94 - 3,11 (m, 4 H) 3,49 (s, 1 H) 3,53 - 3,72 (m, 2 H) 4,34 - 4,82 (m, 3 H) 5,02 - 5,52 (m, 1 H) 7,01 - 7,15 (m, 2 H) 7,15 - 7,23 (m, 2 H), 9,89 (s, 1H).

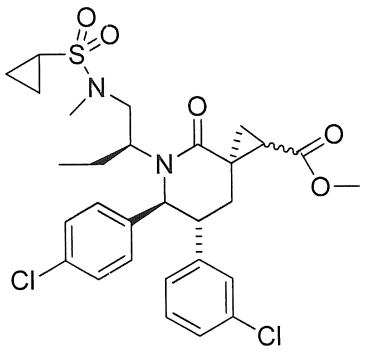
Bước G: Metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-3-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat



Dung dịch chứa ((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-2-oxo-3-(2-oxoetyl)piperiđin-3-yl)metyl metansulfonat (theo Ví dụ 414, Bước F, 1,0g, 1,516mmol) trong MeOH được xử lý bằng oxon (0,932g, 1,516mmol) qua những ngày cuối tuần. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và nước. Chiết phẩm hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa và làm khô trên Na_2SO_4. Dung dịch này được lọc và cô trong chân không để tạo ra nguyên liệu thô ở dạng rắn màu trắng. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký qua cột silicagel đã đóng gói sẵn RediSep® (do Teledyne Isco, Lincoln, NE cung cấp) (12g), rửa giải bằng građien 0% đến 80% EtOAc trong hexan, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 0,46 - 0,63 (m, 5 H) 1,01 (dd, *J*=7,7, 2,3 Hz, 4 H) 1,15 - 1,26 (m, 4 H) 1,79 - 1,98 (m, 2 H) 2,05 (dd, *J*=13,9, 3,1 Hz, 1 H) 2,19 (dd, *J*=13,5, 5,1 Hz, 1 H) 2,28 - 2,40 (m, 2 H) 2,47 - 2,61 (m, 1 H) 2,76 - 2,91 (m, 5 H) 2,91 - 3,02 (m, 6 H) 3,03 - 3,12 (m, 5 H) 3,12 - 3,26 (m, 2 H) 3,42 (d, *J*=0,8 Hz, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 4,05 - 4,28 (m, 1 H) 4,50 - 4,62 (m, 2 H) 4,64 - 4,75 (m, 2 H) 4,81 (d, *J*=10,6 Hz, 1 H) 6,87 - 7,01 (m, 3 H) 7,01 - 7,12 (m, 2 H) 7,13 - 7,21 (m, 3 H) 7,27 (d, *J*=7,6 Hz, 2 H).

Bước H. (1S, 3S,6S,7R)-Metyl 7-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-5-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-4-oxo-5-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylat và (1R,3S,6S,7R)-metyl 7-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-5-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-4-oxo-5-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylat



Dung dịch chứa lithi bis(trimetylsilyl)amit, (1,0M trong toluen, 290µl, 0,290mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-3-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat (theo Ví dụ 414, Bước G, 200mg, 0,290mmol) trong THF ở 0°C trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch HCl 1N và chiết bằng DCM. Chiết phẩm hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước Na_2CO_3 bão hòa và làm khô trên Na_2SO_4. Dung dịch này được lọc và cô trong chân không để tạo ra nguyên liệu thô ở dạng thủy tinh màu trắng. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên cột silicagel đã đóng gói sẵn Redi-Sep (4g), rửa giải bằng građien 0% đến 80% EtOAc trong hexan, để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 0,40 (t, *J*=7,5 Hz, 3 H) 0,69 - 0,86 (m, 3 H) 0,86 - 0,95 (m, 2 H) 1,01 - 1,14 (m, 3 H) 1,14 - 1,23 (m, 2 H) 1,25 (dd, *J*=6,5, 4,3 Hz, 2 H) 1,43 (br. s., 3 H) 1,77 (dt, *J*=14,7, 7,4 Hz, 1 H) 1,89 - 2,02 (m, 2 H) 2,14 - 2,26 (m, 2 H) 2,51 (t, *J*=11,7 Hz, 1 H) 2,70 - 2,82 (m, 2 H) 2,84 (s, 3 H) 3,57 - 3,73 (m, 3 H) 4,67 (d, *J*=9,6 Hz, 1 H) 6,74 - 6,88 (m, 2 H) 6,98 (d, *J*=8,0 Hz, 2 H) 7,06 (d, *J*=5,1 Hz, 2 H) 7,17 (s, 2 H). Phổ khối (ESI) m/z = 593,2 ($M+H^+$).

Bước I: Axit (1R,3S,6S,7R)-7-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-5-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-4-oxo-5-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic và axit (1S,3S,6S,7R)-7-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-5-((S)-1-(N-metylxyclopropansulfonamiđo)butan-2-yl)-4-oxo-5-azaspiro[2.5]octan-1-carboxylic

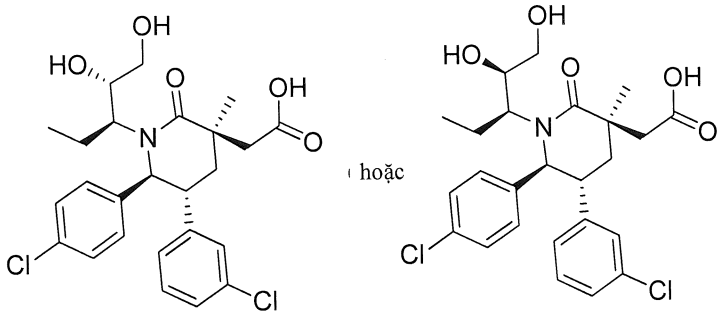
Hỗn hợp gồm các este đồng phân không đối quang từ Ví dụ 414, Bước H được xử lý bằng NaOH (3N trong MeOH) qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng dung dịch HCl 1N (1N) và chiết vào DCM. Chiết phẩm

hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa và làm khô trên Na2SO4. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silic đioxit, rửa giải bằng gradien 40% EtOAc trong hexan, để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang ở dạng thủy tinh màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 0,39 (t, *J*=7,5 Hz, 3 H) 0,81 (s, 1 H) 0,89 - 1,02 (m, 2 H) 1,16 - 1,21 (m, 2 H) 1,21 - 1,30 (m, 1 H) 1,37 (dd, *J*=9,2, 5,7 Hz, 1 H) 1,47 (ddd, *J*=14,5, 7,6, 4,1 Hz, 1 H) 1,84 (ddd, *J*=14,5, 8,7, 7,3 Hz, 1 H) 1,95 - 2,05 (m, 1 H) 2,18 (dd, *J*=7,0, 5,7 Hz, 1 H) 2,22 - 2,32 (m, 1 H) 2,66 - 2,85 (m, 3 H) 2,87 (s, 3 H) 3,11 (ddd, *J*=13,1, 10,4, 2,9 Hz, 1 H) 3,42 (s, 1 H) 4,05 (d, *J*=7,0 Hz, 1 H) 4,71 (d, *J*=10,4 Hz, 1 H) 6,74 (dt, *J*=6,9, 1,6 Hz, 1 H) 6,82 - 6,95 (m, 3 H) 6,98 - 7,11 (m, 2 H) 7,18 (d, *J*=8,4 Hz, 2 H); Phổ khối (ESI) m/z = 579,1 ($M+H^+$).

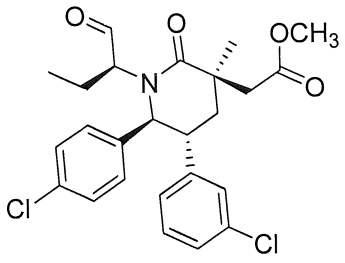
VÍ DỤ 415

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2S,3S)-1,2-đihyđroxypentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2R,3S)-1,2-đihyđroxypentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



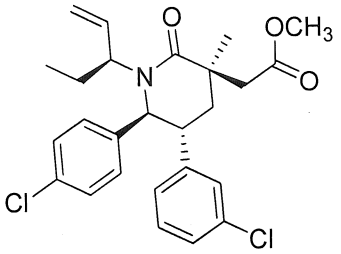
Bước A. Metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-

oxobutan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetat



Dess-Martin periođinan (383mg, 0,903mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat (theo Ví dụ 186, Bước A, 360mg, 0,752mmol) trong DCM (3,76ml) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Sau khoảng thời gian này phản ứng được xử lý bằng $Na_2S_2O_3$ (30ml, dung dịch nước bão hòa) và DCM (40ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Lớp hữu cơ được tách và rửa bằng $Na_2S_2O_3$ (20ml, dung dịch nước bão hòa) và $NaHCO_3$ (20ml, dung dịch nước bão hòa), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (ESI) m/z = 476,0 (M+1).

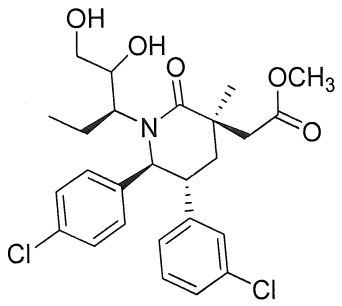
Bước B. Metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-pent-1-en-3-yl)piperiđin-3-yl)axetat



Chất phản ứng Tebbe (bis(xyclopentađienyl)-□-clo(đimetylnhôm)-□-metylentitan, 0,5 M dung dịch trong toluen, 1,7ml, 0,85mmol) được bổ sung nhỏ giọt trong thời gian 5 phút vào dung dịch được khuấy chứa metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-1-oxobutan-2-yl)piperiđin-3-yl)axetat (theo Ví dụ 415, Bước A, 360mg, 0,756mmol) trong toluen (4,7ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 20 phút và ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh lại đến 0°C và thêm một phần chất phản ứng Tebbe (dung dịch 0,5M trong toluen, 1ml, 0,5mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh lại đến 0°C và xử lý bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (40ml) và EtOAc (100ml). Lớp trong nước đã tách được chiết bằng EtOAc (2 x 60ml) và các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (80ml), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bước sắc ký cột trên silca gel (24g, SiO_2, chất rửa giải: hexan:EtOAc, theo tỷ lệ 1:0 đến 3:1, građien rửa giải) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

MS (ESI) m/z = 474,0 (M+1).

Bước C. Metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S)-1,2-đihyđroxypentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat



4-metylmorpholin 4-oxit (63,0mg, 0,54mmol) và OsO_4 (1,1mg, 4,5 μmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-1-((S)-pent-1-en-3-yl)piperiđin-3-yl)axetat (theo Ví dụ 415, Bước B, 85mg, 0,18mmol) trong THF (1ml), t-butanol (1ml) và nước (1,5ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (40ml) và $Na_2S_2O_3$ (20ml, dung dịch nước bão hòa). Lớp trong nước đã tách được chiết bằng EtOAc (20ml) và các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20ml), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang theo tỷ lệ 5:1.

Phổ khối (ESI) m/e = 508,0 (M+1).

Bước D. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2S,3S)-1,2-đihyđroxypentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2R,3S)-1,2-đihyđroxypentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

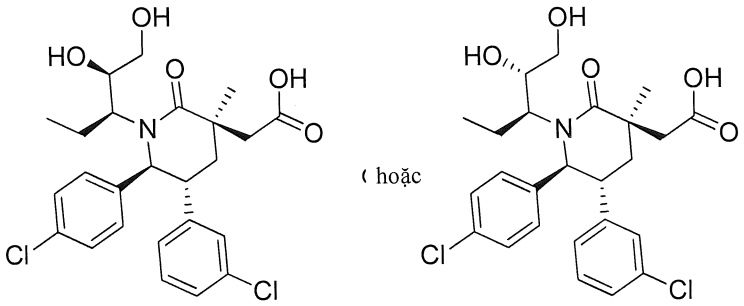
Dung dịch chứa LiOH trong nước (1M, 502μl, 0,502mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((3S)-1,2-đihyđroxypentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat (theo Ví dụ 415, Bước C; 85mg, 0,167mmol) trong EtOH (1,67ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau khoảng thời gian này phản ứng được tôi bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (20ml) và xử lý bằng EtOAc (40ml). Lớp trong nước đã tách được chiết bằng EtOAc (2 x 20ml) và các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế đảo pha (cột C_{18} 10□m điều chế

Gemini™; do Phenomenex, Torrance, CA cung cấp, bằng cách sử dụng 25% đến 75% axetonitril trong nước với 0,1%TFA làm chất rửa giải) để tạo ra một trong số các hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất đồng phân không đối quang phụ, là thành phần rửa giải ra đầu tiên.

^{1}H NMR (400 MHz, *metanol-d*$_4$) □ ppm 7,26 (4 H, br s), 7,11 - 7,17 (2 H, m), 7,07 (1 H, s), 6,93 - 6,98 (1 H, m), 4,75 (1 H, d, *J*=10,8 Hz), 3,78 (1H, br s), 3,56 - 3,66 (2 H, m), 3,43 (1 H, td, *J*=11,3, 4,8 Hz), 2,92 - 3,01 (2 H, m), 2,60 (1 H, d, *J*=13,7 Hz), 2,14 - 2,22 (2 H, m), 1,94 - 2,05 (1 H, m), 1,72 (1 H, ddd, *J*=14,6, 7,6, 5,2 Hz), 1,38 (3H, s), 0,51 (3 H, t, *J*=7,5 Hz); Phổ khối (ESI) m/z = 494,0 (M+1).

VÍ DỤ 416

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2R,3S)-1,2-đihyđroxypentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2S,3S)-1,2-đihyđroxypentan-3-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

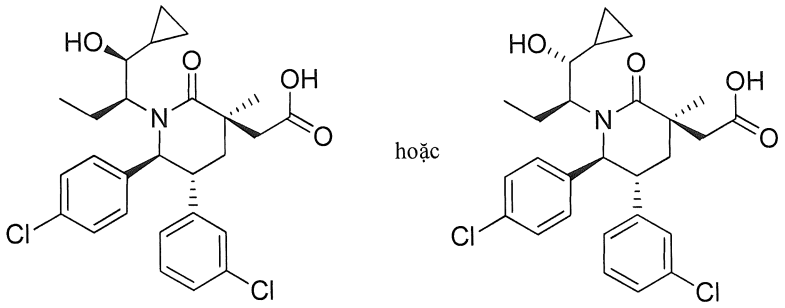


Theo tinh chế được bộc lộ trong Ví dụ 415, Bước D, hợp chất còn lại trong số các hợp chất nêu ở đề mục này được phân tách ở dạng chất đồng phân không đối quang chính, là thành phần rửa giải ra thứ hai.

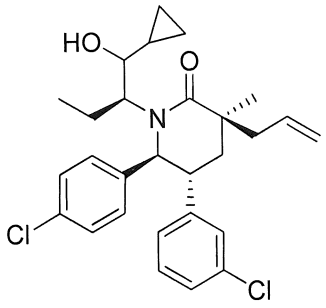
^{1}H NMR (500 MHz, *metanol-d*$_4$) □ ppm 7,18 - 7,25 (3 H, br s), 7,05 - 7,17 (4 H, m), 6,88 - 6,98 (1 H, m), 4,83 (1 H, d, *J*=10,8 Hz), 3,96 (1 H, br s), 3,59 (1 H, dd, *J*=11,2, 5,4 Hz), 3,51 (1 H, dd, *J*=11,2, 5,1 Hz), 3,39 - 3,46 (1 H, m), 2,81 - 2,99 (2 H, m), 2,61 (1 H, d, *J*=13,7 Hz), 2,12 - 2,27 (2 H, m), 1,84 - 1,96 (1 H, m), 1,60 (1 H, ddd, *J*=14,2, 7,8, 4,6 Hz), 1,41 (3 H, m), 0,43 (3 H, t, *J*=7,3 Hz); Phổ khối (ESI) m/z = 494,0 (M+1).

VÍ DỤ 417

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((1S,2S)-1-xyclopropyl-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((1R,2S)-1-xyclopropyl-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



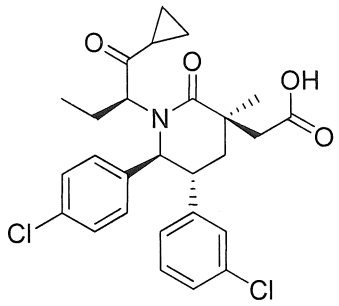
Bước A. (3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2S)-1-xyclopropyl-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on



Xyclopropylmagie bromua (dung dịch 0,5M trong THF, 2,0ml, 1,013mmol) được bổ sung nhỏ giọt qua xi lanh trong khoảng thời gian 1 phút vào dung dịch được khuấy chứa (S)-2-((3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-1-yl)butanal (theo Ví dụ 91, Bước C, 150mg, 0,338mmol) trong THF (1,7ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút và sau đó được tôi bằng NH_4Cl (30ml, dung dịch nước bão hòa) và pha loãng bằng EtOAc (50ml). Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi trong chân không. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (24g SiO_2, hexan:EtOAc, theo tỷ lệ 1:0 đến 4:1) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang.

MS (ESI) m/z = 486,2 (M+1).

Bước B. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-1-oxobutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



Ruteni clorua hyđrat (2,8mg, 0,012mmol) và natri meta-periođat (6,83µl, 0,123mmol) (thành từng phần trong thời gian 5 phút) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2S)-1-xyclopropyl-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 417, Bước A; 60mg, 0,123mmol) trong EtOAc (1ml), axetonitril (1ml) và nước (1,5ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút và sau đó được phân bố giữa EtOAc (60ml) và nước (20ml). Lớp trong nước đã tách được chiết bằng EtOAc (2 x 20ml) và các chiết phẩm hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi trong chân không. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký cột (12g, SiO_2, hexan/IPA, 1:0 đến 9:1) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

MS (ESI) m/z = 502,1 (M+1).

Bước C. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((1S,2S)-1-xyclopropyl-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic hoặc axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((1R,2S)-1-xyclopropyl-1-hyđroxybutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

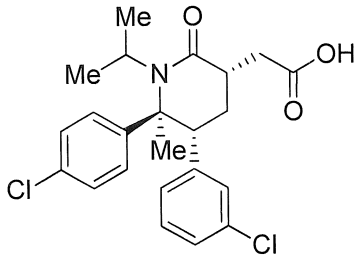
Dung dịch chứa L-selectrit (144µl, 0,144mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch được khuấy chứa axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-1-oxobutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (theo Ví dụ 417, Bước B, 33mg, 0,066mmol) trong THF (657µl) ở -78°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -78°C trong 20 phút và sau đó hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau khoảng thời gian này phản ứng được tôi bằng dung dịch chứa oxon (121mg, 0,197mmol) trong nước (3ml). Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (30ml) và lớp trong nước đã tách được chiết bằng EtOAc (2 x 10ml), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi trong chân không. Bước sắc ký cột (4g, SiO_2, hexan:IPA, theo tỷ lệ 1:0 đến 4:1) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng một chất đồng phân lập thể.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □ ppm 6,95-7,27 (7 H, m), 6,72 (1 H, dt, *J*=7,6, 1,6 Hz), 4,58-4,70 (1 H, m), 3,07-3,34 (1 H, m), 2,80-2,93 (2 H, m), 2,09-2,25 (4 H, m), 1,47 (3H, s), 0,28-1,47 (10 H, m); Phổ khối (ESI) m/z = 504,0 (M+1).

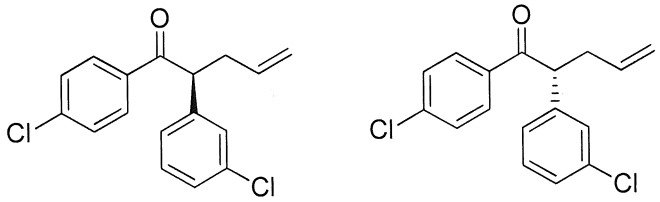
VÍ DỤ 418

Axit 2-((3*S*,5*R*,6*S*)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-6-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)

axetic



Bước A. (*S*)-2-(3-clophenyl)-1-(4-clophenyl)pent-4-en-1-on và (*R*)-2-(3-clophenyl)-1-(4-clophenyl)pent-4-en-1-on

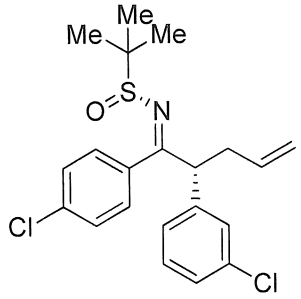


N-benzyl-*N*,*N*-đietyletanaminium clorua (1,289g, 5,66mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa KOH (57,1g, 1,02mol) trong nước (113ml). Dung dịch chứa 2-(3-clophenyl)-1-(4-clophenyl)etanon (theo Ví dụ 1, Bước A) (30g, 113mmol) trong toluen (113ml) được bổ sung tiếp theo là 3-bromprop-1-en (10,77ml, 124mmol). Pha đôi thu được được khuấy mạnh ở nhiệt độ môi trường trong thời gian hai mươi mốt giờ, sau đó được tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng trong nước dung dịch axit xitric tiếp theo là nước muối sau đó được làm khô trên $MgSO_4$ khan và cô để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 2,49 - 2,67 (m, 1 H) 2,86 - 3,04 (m, 1 H) 4,57 (t, *J*=7,3 Hz, 1 H) 4,95 - 5,15 (m, 2 H) 5,75 (ddt, *J*=17,1, 10,2, 6,9 Hz, 1 H) 7,14 - 7,35 (m, 4 H) 7,36 - 7,47 (m, 2 H) 7,83 - 7,98 (m, 2 H).

Bước B. (*R*)-*N*-((*R*)-2-(3-clophenyl)-1-(4-clophenyl)pent-4-en-1-yliđen)-2-metylpropan-2-

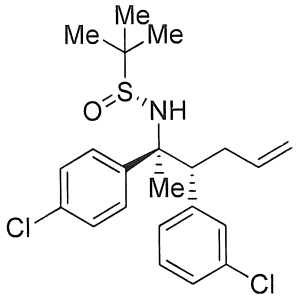
sulfinamit



2-(3-clophenyl)-1-(4-clophenyl)pent-4-en-1-on (theo Ví dụ 418, Bước A, 48g, 157mmol), titan(IV) etoxit, loại kỹ thuật (65,9ml, 315mmol) và (*R*)-(+)-2-metyl-2-propansulfinamit (do Combi-Blocks, San Diego, California cung cấp, 33,1g, 267mmol) được hòa tan trong 400ml THF. Hỗn hợp này được làm tăng nhiệt độ và khuấy trong khi hồi lưu trong thời gian mười tám giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội và rót vào nước muối. Chất rắn màu trắng thu được được loại bỏ bằng cách lọc, rửa bằng etyl axetat. Etyl axetat được bổ sung vào dịch lọc hai pha và các lớp được tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng khan magie sulfat và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng ba lần sắc ký (330g cột silicagel đã đóng gói sẵn RediSep® (do Teledyne Isco, Lincoln, NE cung cấp), rửa giải bằng hexan:etyl axetat, 95:5 đến 85:5) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này rửa giải ra thứ hai trên silicagel TLC trong hexan/etyl axetat, chất đồng phân không đối quang (*R*)-*N*-((*S*)-2-(3-clophenyl)-1-(4-clophenyl)pent-4-en-1-ylidene)-2-metylpropan-2-sulfinamit rửa giải ra thứ ba trên silicagel TLC trong hexan/etyl axetat, và một vài keton ban đầu rửa giải ra thứ nhất trên silicagel TLC trong hexan/etyl axetat.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 1,28 (s, 9 H) 2,58-2,75 (m, 1 H) 2,85-3,02 (m, 1 H) 3,80-4,12 (m, 1 H) 5,01 - 5,16 (m, 2 H) 5,76 (ddt, *J*=17,0, 10,2, 6,8 Hz, 1 H) 6,94 - 7,11 (m, 2 H) 7,11 - 7,20 (m, 1 H) 7,20 - 7,38 (m, 5 H).

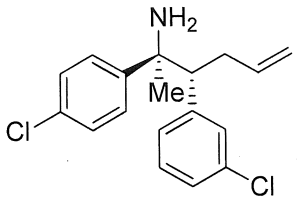
Bước C. (*R*)-*N*-((2*S*,3*R*)-3-(3-clophenyl)-2-(4-clophenyl)hex-5-en-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit



Dung dịch chứa (*R*)-*N*-((*R*)-2-(3-clophenyl)-1-(4-clophenyl)pent-4-enyliđen)-2-metylpropan-2-sulfinamit (theo Ví dụ 418, Bước B, 9,97g, 24,41mmol) trong THF (98ml) được làm lạnh đến -78°C. Metyllithi (1,6M trong Ete, 16,78ml, 26,9mmol) được bổ sung trong khoảng thời gian sáu phút. Hỗn hợp phản ứng được loại bỏ ra khỏi bể làm lạnh và pha loãng bằng 500ml ete và được tôi bằng 150ml dung dịch nước amoni clorua bão hòa dung dịch. Lớp hữu cơ được tách và rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng khan magie sulfat và cô để tạo ra dầu không màu. nguyên liệu thô được hấp phụ vào nút silicagel và tinh chế theo phương pháp sắc ký qua (3 x 80g) cột silicagel đã đóng gói sẵn RediSep® (do Teledyne Isco, Lincoln, NE cung cấp), rửa giải bằng 30% etyl axetat trong hexan. Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn, rửa giải ở dạng vết dưới cùng trên silicagel TLC trong hexan/etyl axetat, kết hợp và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng thủy tinh.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 1,06 (s, 9 H) 1,80 (s, 3 H) 2,23 (td, *J*=13,3, 7,5 Hz, 1 H) 2,62 - 2,76 (m, 1 H) 3,30 (d, *J*=3,3 Hz, 1 H) 4,81 (d, *J*=10,4 Hz, 1 H) 4,85 - 4,97 (m, 1 H) 5,10 (s, 1 H) 5,31 - 5,52 (m, 1 H) 6,79 (d, *J*=7,2 Hz, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 7,05 - 7,23 (m, 4 H) 7,28 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H).

Bước D. (2*S*,3*R*)-3-(3-clophenyl)-2-(4-clophenyl)hex-5-en-2-amin

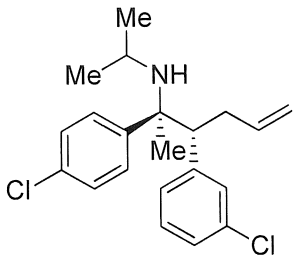


Dung dịch chứa (*R*)-*N*-((2*S*,3*R*)-3-(3-clophenyl)-2-(4-clophenyl)hex-5-en-2-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (theo Ví dụ 418, Bước C, 5,96g, 14,04mmol) trong THF (56,2ml) được xử lý bằng dung dịch nước axit clohyđric (36% đến 38% trọng lượng, 6,40ml, 211mmol) trong thời gian ba giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng 300ml ete và lớp nước có tính axit được kiềm hóa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão

hòa. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, làm khô trên $MgSO_4$ và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng thủy tinh không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 1,29 (s, 3 H) 1,46 (br s, 2 H) 2,09 - 2,25 (m, 1 H) 2,41 (ddd, *J*=13,6, 12,7, 6,9 Hz, 1 H) 2,99 (dd, *J*=11,9, 3,3 Hz, 1 H) 4,71 - 4,88 (m, 2 H) 5,39 (ddt, *J*=17,0, 10,2, 6,8 Hz, 1 H) 6,99 - 7,13 (m, 1 H) 7,17 - 7,31 (m, 3 H) 7,31 - 7,38 (m, 2 H) 7,38 - 7,48 (m, 2 H).

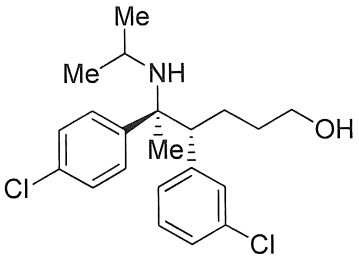
Bước E. (2*S*,3*R*)-3-(3-clophenyl)-2-(4-clophenyl)-*N*-isopropylhex-5-en-2-amin



Hỗn hợp gồm (2*S*,3*R*)-3-(3-clophenyl)-2-(4-clophenyl)hex-5-en-2-amin (theo Ví dụ 418, Bước D) (270mg, 0,843mmol), axit axetic (0,243ml, 4,22mmol), axeton (3,10ml, 42,2mmol) và natri xyanobohyđrua (0,442ml, 8,43mmol) trong metanol (4ml) được làm tăng nhiệt độ đến 65°C qua đêm. Sau mười sáu giờ, thêm mười đương lượng natri xyanobohyđrua được bổ sung vào và tiếp tục làm nóng trong thời gian năm giờ nữa, sau đó được cân bằng đến nhiệt độ trong phòng và cô dưới áp suất giảm. Dịch cô được phân bố giữa trong nước natri hyđroxit dung dịch và etyl axetat. Lớp nước lại được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$ và cô để tạo ra dầu màu vàng. Sản phẩm thô được hấp phụ vào silic đioxit và tinh chế theo phương pháp sắc ký (cột silicagel loại 24g đã đóng gói sẵn RediSep® (do Teledyne Isco, Lincoln, NE cung cấp)) rửa giải bằng 30% đến 100% etyl axetat građien trong hexan. Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng thủy tinh không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 0,95 (d, *J*=6,1 Hz, 3 H) 1,09 (d, *J*=6,1 Hz, 3 H) 1,38 (br s, 1 H) 1,51 (s, 3 H) 2,32 - 2,50 (m, 1 H) 2,59 - 2,81 (m, 3 H) 4,78 - 4,86 (m, 1 H) 4,86 - 4,98 (m, 1 H) 5,46 (ddt, *J*=17, 10,2, 6,7 Hz, 1 H) 6,78 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H) 6,96 (t, *J*=1,8 Hz, 1 H) 7,03 - 7,11 (m, 1 H) 7,11 - 7,21 (m, 3 H) 7,21 - 7,29 (m, 2 H).

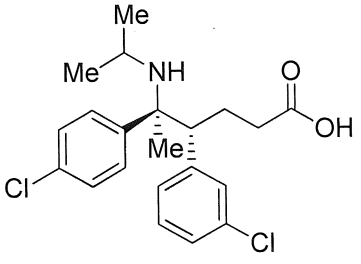
Bước F. (4*R*,5*S*)-4-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-5-(isopropylamino)hexan-1-ol



Phức boran-tetrahyđrofuran, (1,0M trong THF, 2,21ml, 2,21mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (2*S*,3*R*)-3-(3-clophenyl)-2-(4-clophenyl)-*N*-isopropylhex-5-en-2-amin (theo Ví dụ 418, Bước E, 160mg, 0,442mmol) trong THF (4ml) được làm nguội bằng bể nước đá. Sau 90 phút, thêm 5 đương lượng boran-THF được bổ sung vào và bể làm lạnh được loại bỏ. Sau 30 phút phản ứng được làm nguội trong bể nước đá và được tôi bằng cách bổ sung 0,5ml nước vào, tiếp theo là dung dịch nước natri hyđroxit 4N (1,1ml, 4,42mmol) và dung dịch nước hyđro peroxit, (30% (trọng lượng), 0,45ml, 4,42mmol). Hỗn hợp hai pha này được khuấy nhanh ở nhiệt độ nằm trong khoảng 0°C đến 5°C trong 15 phút, sau đó được phân bố giữa nước và etyl axetat. Lớp nước lại được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng khan magie sulfat và cô để tạo ra dầu không màu. Sản phẩm được phân tách theo phương pháp sắc ký trên silic đioxit (cột silicagel loại 24g đã đóng gói sẵn RediSep® (do Teledyne Isco, Lincoln, NE cung cấp)) rửa giải bằng 50% đến 100% etyl axetat građien trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 0,91 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H) 1,06 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H) 1,13 - 1,37 (m, 2 H) 1,48 (s, 3 H) 1,56 - 1,86 (m, 3 H) 1,89 - 2,04 (m, 1 H) 2,50 - 2,75 (m, 2 H) 3,52 (t, *J*=6,4 Hz, 2 H) 6,76 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H) 6,89 - 6,98 (m, 1 H) 7,01 - 7,08 (m, 1 H) 7,08 - 7,17 (m, 3 H) 7,17 - 7,26 (m, 2 H).

Bước G. Axit (4*R*,5*S*)-4-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-5-(isopropylamino)hexanoic

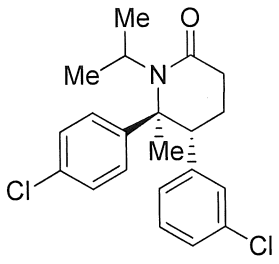


Dung dịch chứa axit periođic (0,44M trong axetonitril (0,75% nước thể tích), 2,76ml, 1,216mmol) với crom trioxit (2,43mg, 0,024mmol) được bổ sung trong

khoảng thời gian ba phút vào dung dịch chứa (4*R*,5*S*)-4-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-5-(isopropylamino)hexan-1-ol (theo Ví dụ 418, Bước F, 185mg, 0,486mmol) trong axetonitril ướt (0,75% nước theo thể tích) (3ml) ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong mười lăm phút. dung dịch chứa 0,6g đinatri hyđrophosphat trong 10ml nước được bổ sung vào phản ứng. Hỗn hợp trong nước này được chiết bằng toluen. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước/nước muối, sau đó bằng dung dịch chứa 0,2g natri hyđro sulfua trong 5ml nước. Sau đó, lớp hữu cơ được làm khô bằng khan magie sulfat và cô để tạo ra chất rắn dạng bọt màu quả đào. Sản phẩm này được tách theo phương pháp sắc ký trên silic đioxit (cột silicagel loại 24g đã đóng gói sẵn RediSep® (do Teledyne Isco, Lincoln, NE cung cấp)) rửa giải bằng 50% đến 100% etyl axetat građien trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng bọt không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 1,16 (d, *J*=6,7 Hz, 4 H) 1,32 (d, *J*=6,7 Hz, 4 H) 1,43 (s, 3 H) 1,76 - 1,88 (m, 1 H) 2,22 - 2,38 (m, 1 H) 2,55 - 2,67 (m, 2 H) 2,79 (quin, *J*=6,65 Hz, 1 H) 3,11 (dd, *J*=13,1, 2,4 Hz, 1 H) 6,21 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H) 6,49 (s, 1 H) 6,91 (dd, *J*=7,9, 7,9 Hz, 1 H) 6,96 - 7,17 (m, 3 H) 7,23 (d, *J*=8,2 Hz, 2 H).

Bước H. (5*R*,6*S*)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-6-metylpiperiđin-2-on

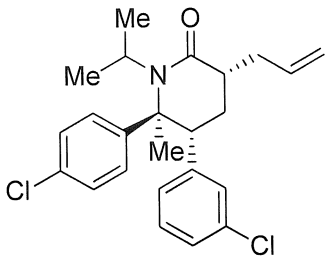


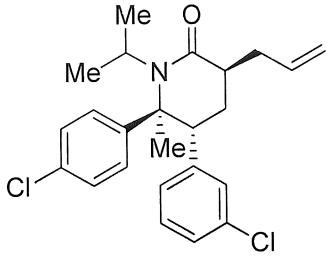
Oxalyl clorua (~ 0,38M trong benzen, 0,617ml, 0,234mmol) được bổ sung vào dung dịch nhiệt độ trong phòng chứa axit (4*R*,5*S*)-4-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-5-(-isopropylamino)hexanoic (theo Ví dụ 418, Bước G, 84mg, 0,213mmol) trong benzen (3ml), tiếp theo là một giọt DMF. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 25 phút, sau đó được làm nóng đến 80°C. Sau 3,5 giờ, phản ứng được loại bỏ ra khỏi nhiệt và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào. Lớp hữu cơ được pha loãng bằng etyl axetat. Lớp nước lại được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng khan magie sulfat và cô để tạo ra dầu màu đỏ cam. Sản phẩm được tách theo phương pháp sắc ký trên silic đioxit (khay RediSep Rf loại 12g) rửa giải bằng 20% đến 40%

etyl axetat gradien trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng màng màu vàng nhạt. $[\square]_D = +89,33°$ (T = 24,0°C; c = 1, $CHCl_3$)

^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 1,25 (d, *J*=6,7 Hz, 3 H) 1,41 (d, *J*=6,7 Hz, 3 H) 1,52 (s, 3 H) 1,84 - 1,98 (m, 1 H) 2,30 - 2,50 (m, 1 H) 2,64 - 2,75 (m, 2 H) 2,88 (quin, *J*=6,7 Hz, 1 H) 3,20 (dd, *J*=13,2, 2,5 Hz, 1 H) 6,31 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H) 6,58 (dd, *J*=1,8, 1,8 Hz, 1 H) 7,00 (dd, *J*=7,9, 7,9 Hz, 1 H) 7,05 - 7,27 (m, 3 H) 7,27 - 7,42 (m, 2 H); Phổ khối (ESI) m/z = 376,1 $[M + H]^+$.

Bước I. (3*R*,5*R*,6*S*)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-6-metylpiperiđin-2-on và (3*S*,5*R*,6*S*)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-6-metylpiperiđin-2-on





sec-butyllithi (0,8N trong xyclohexan, 0,274ml, 0,219mmol) được bổ sung trong khoảng thời gian một phút vào dung dịch đã được khử khí (sục Argon qua dung dịch này trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng) chứa (5*R*,6*S*)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-6-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 418, Bước H, 75mg, 0,199mmol) trong THF (6ml) được làm nguội bằng làm lạnh bằng nước đá đã được làm khan bằng axeton. Bể làm lạnh được loại bỏ và phản ứng được cân bằng đến nhiệt độ trong phòng trong mười lăm phút. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Alyl bromua (1M trong THF, 0,219ml, 0,219mmol) được bổ sung trong một phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau hai giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa vào. Lớp hữu cơ được pha loãng bằng etyl axetat và tách. Lớp nước lại được chiết bằng etyl axetat. Sau đó, các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng khan magie sulfat và cô để tạo ra thủy tinh màu cam nhạt. Các sản phẩm đồng phân không đối quang được phân tách theo phương pháp sắc ký trên silicagel (cột loại 12g silicagel đã đóng gói sẵn RediSep® (do Teledyne Isco, Lincoln, NE cung cấp)) rửa giải bằng 20% đến 80% etyl axetat gradien trong hexan để tạo ra 25mg (3*R*,5*R*,6*S*)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-6-metylpiperiđin-2-on ở dạng sản phẩm rửa giải ra đầu tiên trên đĩa TLC

silicagel (R_f = 0,52 trong chất rửa giải 3:1 hexan:etyl axetat) và 25mg (3*S*,5*R*,6*S*)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-6-metylpiperiđin-2-on là sản phẩm rửa giải ra thứ hai trên đĩa TLC silicagel (R_f = 0,28 trong chất rửa giải 3:1 hexan:etyl axetat).

Chất đồng phân không đối quang 1: (3*R*,5*R*,6*S*)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-iso propyl-6-metylpiperiđin-2-on

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 1,17 (d, *J*=6,7 Hz, 3 H) 1,31 (d, *J*=6,7 Hz, 3 H) 1,41 (s, 3 H) 1,84 (ddd, *J*=13,3, 5,8, 2,5 Hz, 1 H) 2,03 - 2,21 (m, 1 H) 2,41 - 2,54 (m, 1 H) 2,54 - 2,69 (m, 2 H) 2,78 (quin, *J*=6,7 Hz, 1 H) 3,18 (dd, *J*=13,4, 2,3 Hz, 1 H) 4,92 - 5,18 (m, 2 H) 5,56 - 5,84 (m, 1 H) 6,20 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H) 6,50 (s, 1 H) 6,90 (dd, *J*=7,8, 7,8 Hz, 1 H) 7,00 - 7,08 (m, 1 H) 7,08 - 7,37 (m, 4 H); MS (ESI) 416,2 $[M + H]^+$

Chất đồng phân không đối quang 2: (3*S*,5*R*,6*S*)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-iso propyl-6-metylpiperiđin-2-on

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 1,16 (d, *J*=6,7 Hz, 3 H) 1,35 (d, *J*=6,7 Hz, 3 H) 1,43 (s, 3 H) 1,75 - 1,80 (m, 1 H) 2,25 - 2,48 (m, 2 H) 2,56 - 2,68 (m, 1 H) 2,69 - 2,89 (m, 2 H) 3,23 (dd, *J*=13,6, 2,6 Hz, 1 H) 4,91 - 5,06 (m, 2 H) 5,76 (dddd, *J*=17,6, 9,5, 8,3, 5,9 Hz, 1 H) 6,25 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H) 6,51 (dd, *J*=1,8, 1,8 Hz, 1 H) 6,87 - 6,97 (m, 1 H) 6,97 - 7,12 (m, 3 H) 7,19 - 7,32 (m, 2 H); MS (ESI) 416,2 $[M + H]^+$

Bước J. Axit 2-((3*S*,5*R*,6*S*)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-6-metyl-2-oxopiperi đin-3-yl)axetic

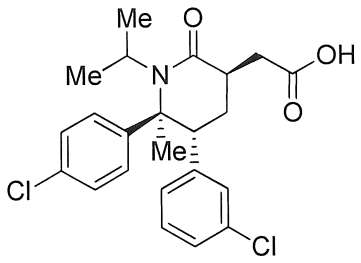
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3*R*,5*R*,6*S*)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4- clophenyl)-1-isopropyl-6-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 418, Bước I, chất đồng phân không đối quang 1) theo quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 1, Bước H.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 1,16 (d, *J*=6,7 Hz, 3 H) 1,33 (d, *J*=6,7 Hz, 3 H) 1,46 (s, 3 H) 1,87 - 2,01 (m, 1 H) 2,27 (q, *J*=13 Hz, 1 H) 2,62 (dd, *J*=15,8, 3,2 Hz, 1 H) 2,76 - 3,06 (m, 3 H) 3,24 (dd, *J*=13,3, 2,2 Hz, 1 H) 6,19 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H) 6,40 - 6,52 (m, 1 H) 6,92 (dd, *J*=7,9, 7,9 Hz, 1 H) 7,07 (ddd, *J*=8,0, 2, 0,98 Hz, 1 H) 7,10 - 7,40 (m, 4 H); MS (ESI) 432,0 $[M - H]^-$.

VÍ DỤ 419

Axit 2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-6-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)

axetic

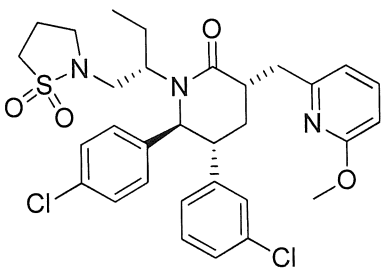


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế từ (3*S*,5*R*,6*S*)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-isopropyl-6-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 418, Bước I, chất đồng phân không đối quang 2) theo quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ 1, Bước H.

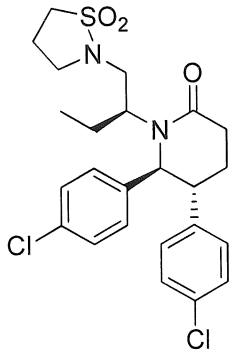
^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 1,18 (d, *J*=6,7 Hz, 3 H) 1,34 (d, *J*=6,7 Hz, 3 H) 1,47 (s, 3 H) 1,75 (d, *J*=13,9 Hz, 1 H) 2,46 - 2,65 (m, 2 H) 2,92 (quin, *J*=6,7 Hz, 1 H) 2,99 - 3,22 (m, 3 H) 6,26 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H) 6,51 (s, 1 H) 6,94 (dd, *J*=7,9, 7,9 Hz, 1 H) 6,98 - 7,12 (m, 3 H) 7,28 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H); Phổ khối (ESI) m/z = 432,0 $[M - H]^-$.

VÍ DỤ 420

(3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)butan-2-yl)-3-((6-metoxypyriđin-2-yl)metyl)piperiđin-2-on.



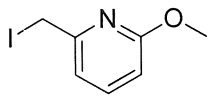
Bước A: (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)butan-2-yl)piperiđin-2-on.



Hợp chất này được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ 174, Bước A, sử dụng propansulfatam (*J. Org. Chem.*, **1963**, *28* 3537, 4,63g, 38,2mmol) và (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-hyđroxybutan-2-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 185, Bước B, 6,0g, 15,29mmol). Hợp chất nêu ở đề mục này được kết tinh ra khỏi etyl axetat và hexan.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 7,24 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,10 - 7,20 (m, 2H), 6,99 - 7,09 (m, 3H), 6,86 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,74 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,36 - 3,46 (m, 1H), 2,96 - 3,33 (m, 5H), 2,93 (ddd, *J* = 3,2, 9,3, 12 Hz, 1H), 2,63 - 2,71 (m, 2H), 2,32 - 2,50 (m, 2H), 2,12 - 2,26 (m, 1H), 1,97 - 2,04 (m, 1H), 1,91 (quind, *J* = 7,5, 14,8 Hz, 1H), 1,44 - 1,61 (m, 1H), 0,53 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). Phổ khối (ESI) m/z = 495,1 (M+1).

Bước B. 2-(iođometyl)-6-metoxypyriđin.



Triphenylphosphin (1,131g, 4,31mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch ở 0°C chứa iot (1,094g, 4,31mmol) và imiđazol (0,294g, 4,31mmol) trong điclometan (10,27ml). Sau 20 phút khuấy, (6-metoxypyriđin-2-yl)metanol (do Adesis, New Castle, DE cung cấp, 0,5g, 3,59mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp phản ứng này được để khuấy trong 1 giờ ở 0°C, được tôi bằng nước (50ml) và chiết bằng Et_2O. Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, và cô trong chân không. sắc ký trên silicagel (građien rửa giải 1% đến 5% Et_2O trong pentan) tạo ra 2-(iođometyl)-6-metoxypyriđin. ^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) □□ppm 7,49 (dd, *J* = 7,3, 8,3 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,94 (s, 3H). Phổ khối (ESI) m/z = 249,9 (M+1).

Bước C. (3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)

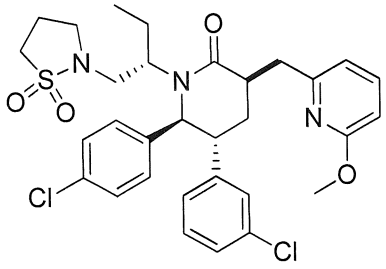
butan-2-yl)-3-((6-metoxypyriđin-2-yl)metyl)piperiđin-2-on.

sec-butyllithi, (1,4M trong xyclohexan, 1,06ml, 1,483mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa (5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(1,1-đioxi-đoisothiazoliđin-2-yl)butan-2-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 420, Bước A, 0,7g, 1,413mmol) trong THF (5,65ml) ở -78°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến -10°C. Sau khoảng 5 phút, hỗn hợp phản ứng này được đưa trở lại bể -78°C. Dung dịch chứa 2-(iođometyl)-6-metoxypyriđin (theo Ví dụ 420, Bước B, 0,387g, 1,554mmol) trong THF (1ml) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng đã nguội. Hỗn hợp phản ứng để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch natri bicacbonat bão hòa và lớp nước được chiết bằng điclometan (3 x 50ml). Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Sắc ký trên silicagel (bước građien rửa giải 5% đến 50% đietyl ete trong điclometan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này chất đồng phân không đối quang phân cực rõ hơn.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 7,50 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,09 - 7,18 (m, 3H), 7,03 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,92 - 6,99 (m, 1H), 6,82 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,87 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,36 - 3,46 (m, 2H), 2,99 - 3,32 (m, 7H), 2,26 - 2,50 (m, 2H), 2,03 - 2,15 (m, 1H), 1,90 - 2,03 (m, 2H), 1,43 - 1,73 (m, 2H), 0,56 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). Phổ khối (ESI) m/z = 616,1 (M+1).

VÍ DỤ 421

(3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)butan-2-yl)-3-((6-metoxypyriđin-2-yl)metyl)piperiđin-2-on



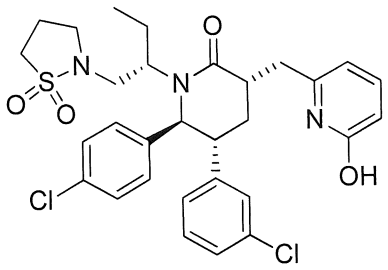
(3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)butan-2-yl)-3-((6-metoxypyriđin-2-yl)metyl)piperiđin-2-on

được tách ra từ bước tinh chế được mô tả trong Ví dụ 420, Bước C, là chất đồng phân kém phân cực hơn không đối quang.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 7,46 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,31 Hz, 2H), 7,10 - 7,17 (m, 1H), 7,05 - 7,10 (m, 1H), 6,98 - 7,03 (m, 3H), 6,79 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,68 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,72 (dd, *J* = 3,8, 14,1 Hz, 1H), 3,30 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,09 - 3,26 (m, 4H), 3,00 - 3,08 (m, *J* = 14,4 Hz, 1H), 2,95 (ddd, *J* = 3,2, 10,2, 13,0 Hz, 2H), 2,68 (dd, *J* = 10,0, 14,2 Hz, 1H), 2,30 - 2,53 (m, 2H), 2,10 (q, *J* = 12,9 Hz, 1H), 1,85 - 2,01 (m, 2H), 1,57 - 1,63 (m, *J* = 2,2, 7,1 Hz, 1H), 0,53 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). Phổ khối (ESI) m/z = 616,1 (M+1).

VÍ DỤ 422

(3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)butan-2-yl)-3-((6-hyđroxypyriđin-2-yl)metyl)piperiđin-2-on

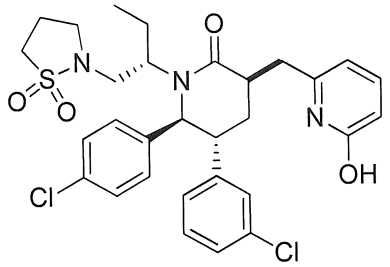


Iođotrimetylsilan (0,046ml, 0,324mmol) được bổ sung vào sản phẩm theo Ví dụ 420, Bước C (0,05g, 0,081mmol) trong clorofom (1,622ml). Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến 50°C. Sau 4 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch bicacbonat bão hòa (10ml) và chiết bằng điclometan (2 x 15ml) và 5% MeOH trong CH_2Cl_2 (1 x 15ml). Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Sắc ký trên silicagel (0,5% đến 7,5% MeOH trong điclometan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-d) □ 7,36 (dd, *J* = 6,7, 9,2 Hz, 2H), 7,28 (br s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,12 - 7,20 (m, *J* = 7,1 Hz, 3H), 7,05 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,46 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,03 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,01 (d, *J* = 4. 9 Hz, 1H), 3,64 - 4,03 (m, 1H), 3,40 - 3,57 (m, 1H), 2,85 - 3,34 (m, 8H), 2,74 (quin, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,25 - 2,50 (m, 2H), 1,91 - 2,17 (m, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,39 - 1,55 (m, 1H), 0,61 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). Phổ khối (ESI) m/z = 602,2 (M+1).

VÍ DỤ 423

(3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)butan-2-yl)-3-((6-hyđroxypyriđin-2-yl)metyl)piperiđin-2-on

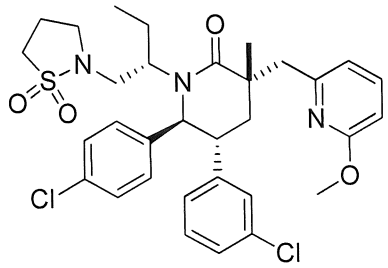


Sau quy trình nêu trong Ví dụ 422 bằng cách sử dụng sản phẩm theo Ví dụ 421, (3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)butan-2-yl)-3-((6-hyđroxypyriđin-2-yl)metyl)piperiđin-2-on thu được.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 7,22 (dd, *J* = 6,6, 9,3 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,07 - 7,11 (m, 1H), 7,00 - 7,06 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,07 Hz, 2H), 6,70 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,87 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,65 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,29 (td, *J* = 6,7, 9,60 Hz, 1H), 3,18 (td, *J* = 6,7, 9,6 Hz, 1H), 3,11 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,87 - 3,04 (m, 3H), 2,76 - 2,86 (m, 1H), 2,71 (dd, *J* = 2,7, 14,4 Hz, 1H), 2,32 (quin, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,17 (q, *J* = 13 Hz, 1H), 1,84 - 1,99 (m, 2H), 1,37 - 1,58 (m, 2H), 0,43 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

VÍ DỤ 424

(3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)butan-2-yl)-3-((6-metoxypyriđin-2-yl)metyl)-3-metylpiperiđin-2-on



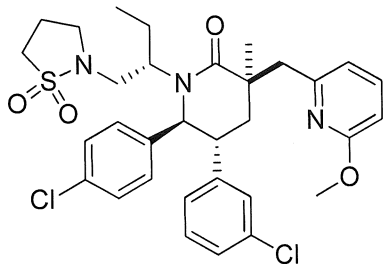
sec-butyllithi (1,4M trong xyclohexan, 0,59ml, 0,824mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)butan-2-yl)-3-((6-metoxypyriđin-2-yl)metyl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 420, Bước C, 0,484g, 0,785mmol) trong THF (3,92ml) ở -78°C. Sau 15 phút, iođometan (0,098ml, 1,57mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này

được để tăng nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch natri bicacbonat bão hòa (20ml) và chiết bằng điclometan (3 x 30ml). Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. sắc ký trên silicagel (10% bước građien rửa giải 30% đến 90% EtOAc trong hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này là chất đồng phân không đối quang rửa giải ra đầu tiên.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) □ 7,48 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,92 - 7,15 (m, 5H), 6,88 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,64 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,04 - 3,25 (m, 7H), 2,98 (d, *J* = 14,7 Hz, 2H), 2,69 (t, *J* = 13,8 Hz, 1H), 2,21 - 2,44 (m, 2H), 1,89 (td, *J* = 7,4, 14,6 Hz, 1H), 1,75 (dd, *J* = 2,8, 13,6 Hz, 1H), 0,50 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). Phổ khối (ESI) m/z = 630,2 (M+1).

VÍ DỤ 425

(3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)butan-2-yl)-3-((6-metoxypyriđin-2-yl)metyl)-3-metylpiperiđin-2-on

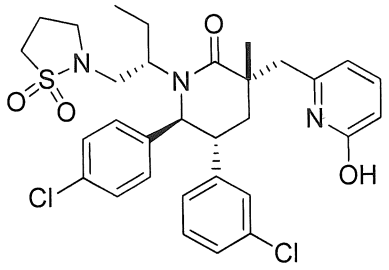


Hợp chất nêu ở đề mục này là chất đồng phân không đối quang rửa giải ra thứ hai từ quy trình tinh chế được bộc lộ trong Ví dụ 424.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 7,53 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,03 - 7,13 (m, 2H), 6,87 - 7,03 (m, 3H), 6,84 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,72 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,86 - 4,00 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,43 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 3,26 - 3,39 (m, 2H), 3,14 - 3,26 (m, 3H), 2,96 - 3,05 (m, 2H), 2,91 (br. s., 1H), 2,31 - 2,51 (m, 2H), 2,14 - 2,23 (m, 1H), 2,02 - 2,12 (m, 1H), 1,95 (quind, *J* = 7,6, 14,8 Hz, 1H), 1,39 - 1,64 (m, 2H), 1,29 (s, 3H), 0,51 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). Phổ khối (ESI) m/z = 630,2 (M+1).

VÍ DỤ 426

(3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)butan-2-yl)-3-((6-hyđroxypyriđin-2-yl)metyl)-3-metylpiperiđin-2-on

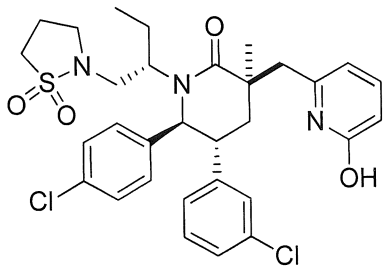


(3S,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)butan-2-yl)-3-((6-hyđroxypyriđin-2-yl)metyl)-3-metylpiperiđin-2-on thu được theo quy trình nêu trong Ví dụ 422 bằng cách sử dụng sản phẩm theo Ví dụ 424.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 7,33 (dd, *J* = 6,7, 9,2 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,08 - 7,19 (m, 2H), 6,87 - 7,05 (m, 4H), 6,81 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,95 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,74 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,75 - 4,14 (m, 1H), 3,30 - 3,42 (m, 1H), 3,10 - 3,28 (m, 4H), 2,68 - 3,09 (m, *J* = 4,2 Hz, 4H), 2,26 - 2,50 (m, 3H), 1,89 - 2,06 (m, 1H), 1,53 - 1,70 (m, *J* = 3,2, 13,2 Hz, 2H), 1,49 (s, 3H), 0,52 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). Phổ khối (ESI) m/z = 616,1 (M+1).

VÍ DỤ 427

(3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)butan-2-yl)-3-((6-hyđroxypyriđin-2-yl)metyl)-3-metylpiperiđin-2-on



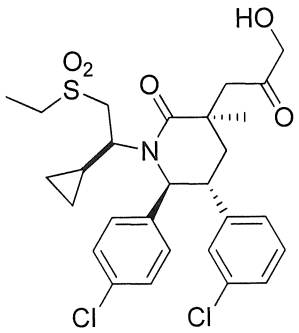
(3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(1,1-đioxiđoisothiazoliđin-2-yl)butan-2-yl)-3-((6-hyđroxypyriđin-2-yl)metyl)-3-metylpiperiđin-2-on thu được theo quy trình nêu trong Ví dụ 422 bằng cách sử dụng sản phẩm theo Ví dụ 425.

^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 7,36 - 7,44 (m, 1H), 7,10 - 7,23 (m, 2H), 6,77 - 7,07 (m, 5H), 6,66 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,11 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,74 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,93 (dd, *J* = 9,8, 13,9 Hz, 1H), 3,29 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,20 (dt, *J* = 0,9, 7,5 Hz, 2H), 3,15 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 2,75 - 2,99 (m, 4H), 2,32

- 2,48 (m, 1H), 2,24 (t, J = 13,8 Hz, 1H), 1,98 - 2,10 (m, 1H), 1,88 - 1,96 (m, J = 2,9 Hz, 1H), 1,44 - 1,59 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 0,48 (t, J = 7,6 Hz, 3H). Phổ khối (ESI) m/z = 616,1 (M+1).

VÍ DỤ 428

(3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(etylsulfonyl)etyl)-3-(3-hyđroxy-2-oxopropyl)-3-metylpiperiđin-2-on.

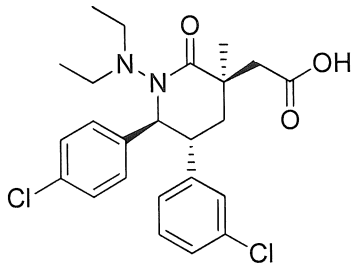


Oxalyl clorua (0,063ml, 0,715mmol) được bổ sung vào dung dịch axit chứa 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-xyclopropyl-2-(etylsulfonyl)etyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic (theo Ví dụ 349, 0,316g, 0,572mmol) trong điclometan (1,9ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Các dung môi được loại bỏ trong chân không. Tris(trimetylsiloxy)etylen (0,42ml, 1,26mmol) được bổ sung vào các chất rắn và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 90°C. Sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội, được nạp THF (1ml) và HCl (1,4 M, 0,982ml, 1,375mmol), và đưa đến bước hồi lưu trong 30 phút. Sau khi làm nguội, phản ứng được rót vào nước (20ml) và chiết bằng điclometan (3 x 20ml). Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat và cô trong chân không. Sắc ký trên silicagel (bước gradien rửa giải 1% đến 5% dung dịch amoniac 2M trong MeOH trong điclometan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

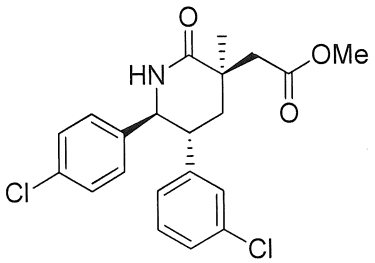
^{1}H NMR (500 MHz, cloroform-d) □ 7,11 - 7,30 (m, 3H), 6,96 - 7,10 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 6,70 - 6,85 (m, 1H), 4,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,13 - 4,45 (m, J = 1,7 Hz, 3H), 3,15 (ddd, J = 2,9, 10,6, 13,6 Hz, 1H), 2,74 - 3,10 (m, 6H), 2,60 (br s, 1H), 2,28 (t, J = 13,8 Hz, 1H), 1,96 (dd, J = 3,1, 13,8 Hz, 1H), 1,77 (br s, 1H), 1,27 - 1,42 (m, 6H), 0,10 - 0,41 (m, 2H), -0,33 (br s, 1H), -1,01 (br s, 1H). Phổ khối (ESI) m/z = 566,2 (M+1).

VÍ DỤ 429

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(đietylamino)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

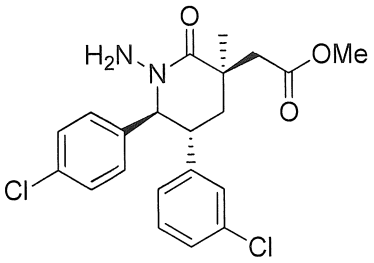


Bước A. Metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat



Natri periođat (21,03g, 98mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa ruteni(III) clorua hyđrat (0,277g, 1,229mmol) và (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metylpiperiđin-2-on (4,6g, 12,29mmol; Ví dụ 71, bước D) trong axetonitril (35,1ml), etyl axetat (35,1ml) và nước (52,7ml) trong khi duy trì nhiệt độ thấp hơn 20°C. Sau đó, hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, phản ứng được lọc và cô, và cặn thu được được xử lý tiếp bằng cách hòa tan trong etyl axetat. Các chất hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Tiếp theo, cặn được hòa tan trong lượng nhỏ hỗn hợp gồm ete và metanol (theo tỷ lệ 1:1) và dung dịch (trimetylsilyl)điazometan trong đietyl ete 2M (12,29ml, 24,58mmol) được bổ sung vào. Sau đó, dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Dung dịch này được cô và cặn thu được được tinh chế trên silicagel (rửa giải: hexan/etyl axetat 0% đến 100%, građien rửa giải) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. Phổ khối (ESI) m/z = 406 (M+1).

Bước B. Metyl 2-((3R,5R,6S)-1-amino-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat



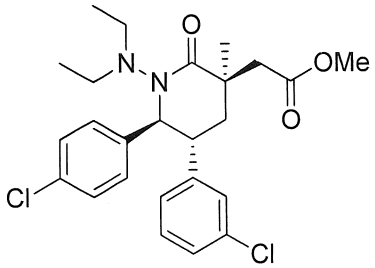
Huyền phù chứa dung dịch natri hyđrua 60% trong dầu khoáng (0,953g, 23,82mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-

metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat (theo Ví dụ 429, bước A, 4,84g, 11,9mmol) trong DMF (25ml). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 15 phút ở 23°C. O-(2,4-đinitrophenyl)hyđroxylamin (4,74g, 23,82mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó được tôi bằng MeOH (1ml). Lượng dư dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silic đioxit (rửa giải: 0% đến 5% MeOH trong DCM; gradien bậc) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Phổ khối (ESI) m/z = 421 (M+1), 443 (M+23).

Bước C. Metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(đietylamino)-3-metyl-2-

oxopiperiđin-3-yl)axetat



Etyl iođua (67,1µl, 0,831mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 2-((3R,5R,6S)-1-amino-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat (theo Ví dụ 429, bước B, 35mg, 0,083mmol) và DIEA (145µl, 0,831mmol) trong DMF. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 80°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (cột C_{18} OBD 10µm điều chế Sunfire™; do Waters, Milford, MA cung cấp; 40% đến 90% nước/axetonitril gradien

với 0,1% TFA). Các phân đoạn mong muốn được gom và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Phổ khối (ESI) m/z = 477 (M+1).

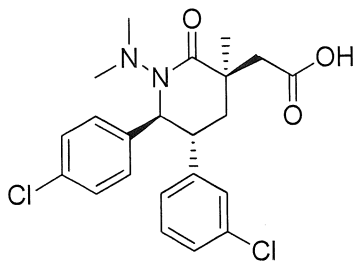
Bước D. Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(đietylamino)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic

Dung dịch chứa metyl 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(đietylamino)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetat (theo Ví dụ 429, bước C) trong nước/metanol (theo tỷ lệ 1:1) được xử lý bằng lithi hyđroxit (1N, 5 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp này được cô và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp đảo pha (cột C_{18} OBD 10µm điều chế Sunfire™; do Waters, Milford, MA cung cấp; 40% đến 90% nước/axetonitril građien với 0,1% TFA). Sau đó, các phân đoạn mong muốn được gộp lại và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) □ ppm 0,222 (t, *J*=7 Hz, 3 H) 1,179 (t, *J*=7 Hz, 3 H) 1,389 (s, 3 H) 2,143 (dd, *J* =14, 3,5 Hz, 1H) 2,200 (t, *J* =13,5 Hz, 1H) 2,570 (d, *J* =13,5 Hz, 1H) 2,713 (m, 1 H) 2,967 (d, *J*=13,5 Hz, 1 H) 3,116 (m, 1 H) 3,251 (m, 1 H) 3,519 (ddd, *J*=13, 11, 3,5 Hz, 1 H) 4,598 (d, *J*=11 Hz, 1 H) 6,972 (d, *J* =7 Hz, 1 H) 7,070 (m, 1 H) 7,099 - 7,16 (m, 2 H) 7,229 (m, 4 H); Phổ khối (ESI) m/z = 463 (M+1), 485 (M+23).

VÍ DỤ 430

Axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-(đimetylamino)-3-metyl-2-oxopiperiđin-3-yl)axetic



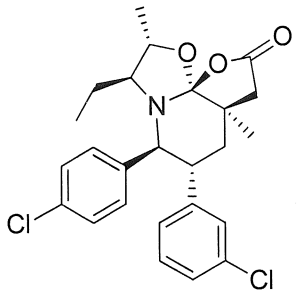
Metyl 2-((3R,5R,6S)-1-amino-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-2-oxo-piperiđin-3-yl)axetat (theo Ví dụ 429 bước C) được xử lý theo quy trình tương tự quy

trình đã được mô tả trong Ví dụ 429, bằng cách sử dụng metyl iođua thay cho etyl iođua ở bước C.

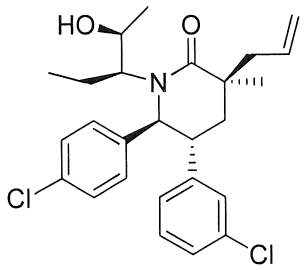
^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) □ ppm 1,356 (s, 3 H) 2,088 (dd, J=14, 3,5 Hz, 1H) 2,166 (t, J =13,5 Hz, 1H) 2,599 (br s, 6H) 2,601 (d, J =13,5, 1H) (m, 7 H) 2,933 (d, J =13,5 Hz, 1 H) 3,429 (ddd, J =13, 10,5, 3,5 Hz, 1 H) 4,672 (d, J =10,5 Hz, 1 H) 6,965 (m, 1 H) 7,10 - 7,16 (m, 5 H) 7,206 (d, J =8,5 Hz, 2 H); Phổ khối (ESI) m/z = 435 (M+1).

VÍ DỤ 431

(2S,3S,5S,6R,7aR,10aS)-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-3-etyl-2,7a-đimetylhexahyđrofuro[2,3-b]oxazolo[3,2-a]pyriđin-9(5H)-on



Bước A: (3S,5R,6S)-3-Alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2S,3S)-2-hyđroxypentan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on

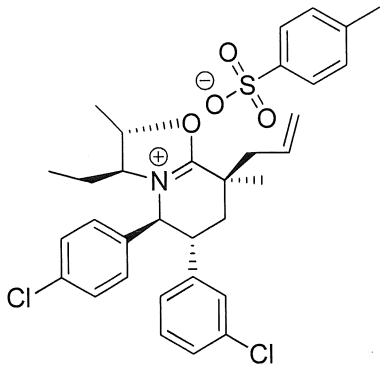


L-Selectride™ (1M trong THF, 5,24ml, 5,24mmol) được bổ sung vào dung dịch ở -10°C chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-3-metyl-1-((S)-2-oxopentan-3-yl)piperiđin-2-on (theo Ví dụ 149, bước A, 2g, 4,36mmol) trong THF (29,1ml) cẩn thận để duy trì nhiệt độ thấp hơn -7°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 40 phút, sau đó được tôi vào dung dịch nước Oxone™ (10,73g, 17,45mmol) trong 60ml nước. Lưu ý rằng nhiệt độ tăng đến 40°C trong quá trình bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng bằng cách sử dụng bể nước/nước đá và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó được pha

loãng bằng etyl axetat. Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Nguyên liệu thô được làm khô trong chân không cao qua đêm. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký cột bằng cách sử dụng 10% đến 20% axeton trong hexan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) □ ppm 7,21 - 7,27 (m, 2 H), 7,16 (ddd, *J*=8, 2, 1,2 Hz, 1 H), 7,10 (t, *J*=7,7 Hz, 1 H), 6,95 - 7,07 (m, 2 H), 6,93 (t, *J*=1,8 Hz, 1 H), 6,70 (dt, *J*=7,5, 1,2 Hz, 1 H), 5,80 - 5,92 (m, 1 H), 5,13 - 5,25 (m, 2 H), 4,66 (br s, 1 H), 4,37 (d, *J*=10,6 Hz, 1 H), 3,52 - 4,11 (m, 1 H), 3,20 (ddd, *J*=13,4, 10,5, 3,2 Hz, 1 H), 2,61 (d, *J*=7,4 Hz, 3 H), 2,11 - 2,30 (m, 1 H), 2,06 (t, *J*=13,7 Hz, 1 H), 1,95 (dd, *J*=13,7, 3,3 Hz, 1 H), 1,32 - 1,42 (m, 1 H), 1,22 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,59 (br s, 3 H). LC/MS (M+H) m/z = 460,2.

Bước B: (2S,3S,5S,6R,8S)-8-Alyl-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-3-etyl-2,8-đimetyl-2,3,5,6,7,8-hexahyđrooxazolo[3,2-a]pyriđin-4-ium 4-metylbenzensulfonat



Dung dịch chứa (3S,5R,6S)-3-alyl-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((2S,3S)-2-hyđroxypentan-3-yl)-3-metylpiperiđin-2-on (theo Ví dụ 431, Bước A, 600mg, 1,303mmol) trong toluen (43ml) với pyriđinium *p*-toluensulfonat (PPTS, 327mg, 1,30mmol) được xử lý trong 1 giờ trong các điều kiện Dean-Stark. Việc theo dõi theo phương pháp cộng hưởng từ (NMR) cho thấy hoàn thành khoảng 95% đến 97%, hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng 3% (10mg) PPTS nữa và được để hồi lưu trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không cao và sử dụng cho các phản ứng tiếp theo.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 8,15-7,10 (một loạt m, 12H), 5,89 (ddt, *J*=17,4, 10,3, 7,3, Hz, 1 H), 5,38 (d, *J*=11,0 Hz, 1 H), 5,36 (dd, *J*=16,9, 1,7 Hz, 1 H),

5,27 (dd, *J*=10,1, 2,1 Hz, 1 H), 5,17 (quin, *J*=6,3 Hz, 1 H), 4,12 (td, *J*=6,5, 2,6 Hz, 1 H), 3,97 (ddd, *J*=13,7, 11,0, 3,4 Hz, 1 H), 2,81 (ABX, J_{AB} = 13,7 Hz, J_{AX} = 7,1 Hz, 1H), 2,72 (ABX, J_{AB} = 13,7 Hz, J_{BX} = 7,8 Hz, 1H), 2,43 (t, *J*=13,2 Hz, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 1,99 (dd, *J*=13,3, 3,3 Hz, 1 H), 1,57 (d, *J*=6,1 Hz, 3 H), 1,32 (s, 3 H), 0,95 (dqd, *J*=14,7, 7,3, 3,4 Hz, 1 H), 0,58 (t, *J*=7,2 Hz, 3 H), 0,45 (dquin, *J*=14,7, 7,2, Hz, 1 H). LC/MS m/z = 442,2 (M+).

Bước C: (2S,3S,5S,6R,7aR,10aS)-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-3-etyl-2,7a-đimety-lhexahyđrofuro[2,3-b]oxazolo[3,2-a]pyriđin-9(5H)-on

Dung dịch chứa (2S,3S,5S,6R,8S)-8-alyl-6-(3-clophenyl)-5-(4-clophenyl)-3-etyl-2,8-đimetyl-2,3,5,6,7,8-hexahyđrooxazolo[3,2-a]pyriđin-4-ium 4-metylbenzensulfonat (theo Ví dụ 431, Bước B, 775mg, 1,261mmol) trong điclometan (12ml) ở 0°C với axit axetic (2,89ml, 50,4mmol) và tetra-n-butylamoni clorua (35,0mg, 0,126mmol) được xử lý bằng cách bổ sung $KMnO_4$ (797mg, 5,04mmol) vào ở dạng dung dịch nước (12ml), tiếp theo rửa bằng nước (12ml).

Sau 20 phút ở 0°C, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách bổ sung 15ml dung dịch $Na_2S_2O_3$ bão hòa vào. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng 150ml etyl axetat và các lớp được tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối., làm khô trên $MgSO_4$, lọc qua Celite® (do J.T. Baker, Phillipsberg, NJ cung cấp, điatomit), và cô. Mẫu được đặt trong chân không cao qua đêm để tạo ra sản phẩm với axit axetic bị cuốn theo (khoảng 4 đương lượng). Phần phân ước được tinh chế bằng cách sử dụng 60% đến 80% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ ppm 7,18 - 7,26 (m, 5 H), 7,07 - 7,16 (m, 2 H), 7,05 (dt, *J*=7,0, 1,7 Hz, 1 H), 3,92 (quin, *J*=6,1 Hz, 1 H), 3,84 (d, *J*=10,8 Hz, 1 H), 3,48 (d, *J*=17,4 Hz, 1 H), 3,34 - 3,42 (m, 1 H), 2,52 - 2,56 (m, 1 H), 2,34 (d, *J*=17,6 Hz, 1 H), 1,92 (ABX, J_{AB} = 13,9 Hz, J_{AX} = 13,2 Hz, 1 H), 1,82 (ABX, J_{AB}=13,9 Hz, J_{BX} = 2,9 Hz, 1 H), 1,43 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,22 (s, 5 H), 0,41 (t, *J*=7,5 Hz, 3 H). LC/MS (M+H) m/z = 460,2.

Các hợp chất theo sáng chế thể hiện tác dụng ức chế đối với tương tác giữa HDM2 và p53 trong các thử nghiệm dưới đây.

Thử nghiệm huỳnh quang tắt dần đồng nhất (thử nghiệm HTRF1)

Các điều kiện thử nghiệm chuẩn cho thử nghiệm HTRF *in vitro* bao gồm tổng thể tích hỗn hợp phản ứng 50ul trong các đĩa polypropylen Costar màu đen loại 384 lỗ trong 1X dung dịch đệm PBS có độ pH=7,4, 1mM DTT, 0,1% BSA, 2,5nm GST-hMDM2 (aa 1-188), 5nM p53 đã được biotinyl hóa (aa 1-83), 1,8nM SA-XLent (do Cisbio; Bedford, MA cung cấp), 0,6 nM kháng thể đơn dòng kháng GST cryptat (do Cisbio; Bedford, MA cung cấp) và 200mm KF. Các gốc axit amin 1 đến 188 của MDM2 của người được biểu hiện ở dạng protein dung hợp glutathion-S-transferaza đầu tận cùng amino (GST) (GST-hMDM2) ở *Escherichia coli.* Các gốc 1 đến 83 của p53 của người được biểu hiện ở dạng protein dung hợp AviTag^{TM}-TrxA-6xHis đầu tận cùng amino (p53 đã được biotinyl hóa) ở *E. coli.* Mỗi protein được tinh chế ra khỏi tế bào nhão theo phương pháp sắc ký theo ái lực.

Đặc biệt, 10uL GST-hMDM2 được ủ với 10ul hợp chất đã được pha loãng (các nồng độ khác nhau, đã được pha loãng tuần tự) trong 10% DMSO trong 20 phút ở nhiệt độ trong phòng. 20uL p53 đã được biotinyl hóa được bổ sung vào hỗn hợp gồm GST-hMDM2 + hợp chất, và sau đó được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 60 phút. 10uL dung dịch đệm phát hiện bao gồm SA-XLent, kháng thể kháng GST cryptat và KF được bổ sung vào GST-hMDM2, p53 đã được biotinyl hóa và hỗn hợp phản ứng chứa hợp chất và được để ở nhiệt độ trong phòng để đạt cân bằng trong thời gian >4 giờ. Nồng độ cuối cùng của DMSO trong hỗn hợp phản ứng là 2%. Các số đọc huỳnh quang tắt dần được đo trên đầu đọc nhiều nhãn vi đĩa. Mức độ ức chế tính theo phần trăm được tính so với nutlin-3.

Khi mức độ hiệu nghiệm của chất ức chế HDM2 tăng, thử nghiệm HTRF cải thiện (thử nghiệm HTRF2) được phát triển. Các điều kiện phản ứng duy trì cùng như nêu trên, trừ các thay đổi dưới đây về nồng độ chất phản ứng: 0,2nM GST-hMDM2 (1-188), 0,5nm p53 đã được biotinyl hóa (1-83), 0,18nM SA-XLent, và 100mm KF.

Các kết quả được thể hiện trong bảng dưới đây.

Bảng 1

Ví dụ	HTRF1 IC_{50} (μM)	HTRF2 IC_{50} (μM)
1	0,04	0,004
2	0,20	
3	0,06	0,01
4	0,19	

Ví dụ	HTRF1 IC_{50} (μM)	HTRF2 IC_{50} (μM)
5	0,27	
6	0,04	
7	0,05	
8	0,04	
9	0,03	
10	0,07	
11	0,09	
12	0,04	
13	0,11	
14	0,29	
15	0,24	
16	0,07	
17	0,24	
18	0,11	
19	0,01	
20	0,07	
21	0,07	
22	0,49	
23	0,17	
24	0,57	
25	0,14	
26	0,13	
27	0,10	
28	0,18	
29	0,03	
30	0,03	0,004
31	0,05	
32	0,09	
33	0,41	
34	0,71	
35	0,15	0,03
36	4,3	
37	0,06	
38	0,19	
39	0,30	
40	0,17	
41	0,32	
42	0,41	
43	1,97	
44	0,45	
45	0,55	
46	0,27	
47	3,63	
48	1,37	
49	2,38	

Ví dụ	HTRF1 IC_{50} (μM)	HTRF2 IC_{50} (μM)
50	0,83	
51	3,06	
52	1,70	
53	0,13	
54	2,09	
55	0,09	
56	1,89	
57	1,60	
58	0,70	
59	0,87	
60	0,16	
61	0,31	
62	0,09	
63	0,43	
64	0,22	
65	0,02	0,003
66	0,31	
67	0,02	0,002
68	0,03	0,002
69	0,06	
70	0,13	
71	0,02	0,003
72	0,06	
73	0,03	0,006
74	0,07	
75	0,03	0,005
76	0,22	
77	0,26	
78	0,53	
79	0,58	
80	0,08	
81	0,49	
82	0,02	
83	0,03	
84	1,76	
85	1,98	
86	0,01	
87	0,02	
88	0,84	
89	0,08	
90	0,04	
91	0,01	0,004
92	0,04	
93	0,01	0,003
94	0,01	

Ví dụ	HTRF1 IC_{50} (μM)	HTRF2 IC_{50} (μM)
95	0,03	0,009
96	0,02	0,008
97	0,01	0,002
98	0,01	0,004
99	0,01	0,002
100	0,02	
101	0,02	0,006
102	0,05	
103	0,28	
104	0,04	
105	1,09	
106	0,19	
107	0,21	
108	0,11	
109	0,30	
110	0,34	
111	0,61	
112	0,23	
113	0,03	
114	0,03	
115	<0,01	0,001
116	0,39	
117	0,71	
118	0,65	
119	0,12	
120	0,56	
121	0,05	
122	0,05	0,011
123	0,92	
124	0,02	
125	0,02	0,005

Bảng 2

Ví dụ	HTRF1 IC_{50} (μM)	HTRF2 IC_{50} (μM)
126		0,012
127		0,02
128	0,01	0,001
129	0,01	0,001
130	0,01	0,003
131	0,07	
132	0,12	0,070
133	0,01	0,002
134	0,01	0,002

Ví dụ	HTRF1 IC_{50} (μM)	HTRF2 IC_{50} (μM)
135	0,01	
136	0,01	0,001
137	0,01	0,002
138	0,01	0,002
139	<0,01	0,001
140	0,01	0,004
141	<0,01	0,001
142	0,01	0,001
143	0,03	0,019
144	0,04	0,014
145	0,01	0,004
146	0,01	0,004
147	0,01	0,002
148	<0,01	0,001
149	0,04	0,006
150	0,01	0,002
151	0,02	0,006
152	0,01	0,001
153		0,002
154	0,01	0,002
155		0,011
156		
157	0,01	0,002
158	0,01	
159	0,01	0,002
160	0,01	
161	0,10	
162		0,006
163		0,053
164		0,049
165		0,026
166		0,044
167		0,064
168		0,058
169		0,002
170		0,106
171		0,028
172		0,001
173		0,015
174		0,002
175		0,001
176		0,003
177		0,053
178	0,02	0,006
179	0,04	

Ví dụ	HTRF1 IC_{50} (μM)	HTRF2 IC_{50} (μM)
180	0,03	0,008
181		0,002
182		0,004
183		0,003
184		0,013
185	0,02	0,002
186		0,007
187		0,003
188		0,001
189		0,003
190		0,005
191		0,001
192		0,001
193		0,001
194		0,005
195		0,002
196		<0,001
197		<0,001
198		<0,001
199		0,001
200		0,001
201		0,044
202		0,002
203		0,001
204		0,002
205	0,01	0,001
206	0,01	0,003
207	0,04	0,009
208	0,02	0,007
209	0,07	0,009
210	0,01	0,002
211	0,02	0,004
212	0,03	0,005
213	0,03	
214	0,02	0,003
215	0,04	0,006
216	0,03	0,003
217	0,03	0,005
218	0,08	0,019
219	0,03	0,012
220	0,03	
221	0,02	0,003
222	0,01	0,001
223	0,02	0,004
224		0,001

Ví dụ	HTRF1 IC_{50} (μM)	HTRF2 IC_{50} (μM)
225		0,002
226	0,09	
227	0,07	
228	0,04	
229		0,001
230	0,03	0,010
231	0,08	
232	0,08	
233	0,08	
234	0,05	0,011
235	0,06	
236	0,01	
237	0,04	0,009
238		0,001
239		
240	0,05	
241	0,02	0,003
242	0,03	
243	0,03	
244	0,04	
245	0,03	0,009
246	0,02	0,003
247-A		0,100
247-B		0,371
248		0,100
249	0,03	0,006
250	0,01	0,001
251	0,01	0,001
252	0,06	
253		0,001
254		<0,001
255		<0,001
256	<0,01	<0,001
257		0,001
258	0,08	0,002
259		0,002
260		0,007
261		0,001
262	0,02	0,003

Bảng 3

Ví dụ	HTRF1 IC_{50} (μM)	HTRF2 IC_{50} (μM)
263		0,0002

Ví dụ	HTRF1 IC_{50} (μM)	HTRF2 IC_{50} (μM)
264		0,0003
265		0,0005
266		0,0005
267		0,0003
268		0,0001
269		0,0001
270		0,0055
272		0,0001
273		0,0002
274		0,0002
275		0,0003
276		0,0005
277		0,0002
278		0,0002
279		0,0005
280		0,0006
281		0,0003
282		0,0002
283		0,0007
284		0,0015
285		0,0008
286		0,0006
287		0,0003
288		0,0135
289		0,0003
290		
291		
292		0,0009
293		0,0008
294		0,0007
295		0,0018
296		0,0044
297		0,0161
298		0,0013
299		0,0100
300		
301		0,0003
302		0,0004
303		0,0005
304		0,0003
305		0,0005
306		0,0003
307		0,0003
308		0,0001
309		0,0002

Ví dụ	HTRF1 IC_{50} (μM)	HTRF2 IC_{50} (μM)
310		0,0002
311		0,0001
312		0,0112
313		0,0002
314		0,0001
315		0,0014
316		0,0029
317		0,0012
318		0,0029
319		0,0024
320		0,0005
321		0,0013
322		0,0001
323		0,0002
324		0,0003
325		0,0016
326		0,0004
327		0,0004
328		0,0014
329		0,0016
330		0,0002
331		0,0002
332		0,0003
333		0,0002
334		0,0001
335		0,0003
336		0,0018
337		0,0006
338		0,0003
339		0,0003
340		0,0002
341		0,0002
342		0,0001
343		0,0002
344		0,0004
345		0,0002
346		0,0001
347		0,0003
348		0,0003
349		0,0001
350		0,0001
351		0,0001
352		0,0002
353		0,0001
354		0,0001

Ví dụ	HTRF1 IC_{50} (μM)	HTRF2 IC_{50} (μM)
355		0,0006
356		0,0009
357		0,0002
358		0,0001
359		0,0002
360		0,0003
361		0,0005
362		0,0010
363		0,0002
364		0,0003
365		0,0008
366		0,0001
367		0,0026
368		0,0019
369		0,0006
370		0,0004
371		0,0001
372		0,0002
373		0,0002
374		0,0002
375		0,0001
376		0,0010
377		0,0002
378		0,0001
379		0,0001
380		0,0006
381		0,0001
382		0,0002
383		0,0005
384		0,0005
385		
386		0,0018
387		0,0070
388		
389		0,0014
390		
391		0,0050
392		0,1230
393		0,0007
394		0,0004
395		0,0005
396		0,0002
397		0,0002
398		0,0001
399		0,0001

Ví dụ	HTRF1 IC_{50} (μM)	HTRF2 IC_{50} (μM)
400		0,0038
401		0,0015
402		0,0046
403		0,0040
404		0,0009
405		
406		
407		
408		0,0035
409		
410		0,0026
411		
412		
413		0,0010
414		0,0238
415		0,0010
416		0,0027
417		0,0013
418		0,0183
419		0,0034
420		0,1230
421		0,1940
422		0,1040
423		0,0231
424		0,1300
425		0,2750
426		0,0526
427		0,1190
428		0,0041
429	0,01	0,0024
430	0,02	
431		0,0018

Các hợp chất theo sáng chế thể hiện hoạt tính của chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin $p21^{WAF1/CIP1}$.

Thử nghiệm p21 TaqMan®

Việc ức chế tương tác giữa hMDM2 và p53 dẫn đến hoạt động của chu trình p53 bằng cách làm ổn định và tích trữ p53. p53 hoạt hóa quá trình phiên mã của nhiều gen, một trong số các gen này là $p21^{WAF1/CIP1}$. Để đánh giá hiệu lực của chất ức chế hMDM2, phản ứng chuỗi polymeraza phiên mã ngược định lượng (qRT-PCR hoặc

TaqMan®) được áp dụng để đo lượng p21 phiên mã trong các tế bào đã được xử lý bằng hợp chất so với các tế bào đối chứng đã được xử lý bằng đimetyl sulfoxit (DMSO).

Vào ngày 1, các tế bào SJSA-1 được cấy vào đĩa ở mật độ $3x10^4$ tế bào/lỗ trong các đĩa nuôi cấy tế bào loại 96 lỗ trong 100ul môi trường nuôi cấy (RPMI 1640; 10mm HEPES; 1mM natri pyruvat; 1X Penixilin-Streptomyxin-Glutamin (PSQ); và 10% huyết thanh bào thai bò (tất cả các chất phản ứng đều do Invitrogen; Carlsbad, CA cung cấp)). Các tế bào được nuôi cấy qua đêm ở 37°C và 5% CO_2.

Vào ngày 2, chất ức chế hMDM2 đã được pha loãng tuần tự trong DMSO (do Sigma-Aldrich; St. Louis, MO cung cấp). 5ul mỗi dịch pha loãng hợp chất được bổ sung vào 245ul môi trường thử nghiệm đã được lọc (RPMI 1640, 10mm HEPES, 1mM natri pyruvat, và 1X PSQ), chứa 10% FBS. Theo cách khác, thử nghiệm này còn được thực hiện với sự có mặt của 10% huyết thanh của người hoặc 10% huyết thanh chuột, hoặc với sự không có mặt của bất kỳ huyết thanh nào. Môi trường nuôi cấy được loại bỏ ra khỏi các tế bào SJSA-1 đã được cấy vào đĩa và thay thế bằng môi trường thử nghiệm 100ul/lỗ. Sau đó, 100ul môi trường chứa chất ức chế đã pha loãng được bổ sung vào từng lỗ, đến thể tích cuối cùng 200ul. Việc chuẩn độ liều hợp chất này tạo ra nồng độ cuối cùng nằm trong khoảng từ 0,049uM đến 50uM, cộng với đối chứng DMSO. Các tế bào được ủ với sự có mặt của chất ức chế ở 37°C và 5% CO_2 trong 7 giờ. Vào cuối giai đoạn ủ, môi trường được loại bỏ ra khỏi các tế bào, và các đĩa này được bảo quản ở -80°C.

Vào ngày 3, toàn bộ ARN được tinh chế từ các tế bào SJSA-1 đã được xử lý bằng chất ức chế- và các tế bào SJSA-1 đã được xử lý bằng DMSO bằng cách sử dụng Qiagen BioRobot Universal workstation theo quy trình dùng kit RNeasy 96 BioRobot 8000 kit của nhà sản xuất (do Qiagen; Valencia, CA cung cấp), với các ngoại lệ sau: quy trình này bắt đầu bằng việc bổ sung dung dịch đệm phân giải RLT vào, bỏ qua việc xử lý DNaza, bỏ qua việc bổ sung chất lỏng Top Elute vào, và thay đổi thể tích cuối cùng thành 120ul. Sau khi BioRobot Universal kết thúc quy trình chiết ARN, đĩa gom chứa toàn bộ ARN từ từng lỗ được ly tâm nhanh để gom nước giải hấp ở đáy của các ống nghiệm.

Để đo lượng p21 phiên mã có mặt, qRT-PCR được sử dụng. Hàm lượng cả p21 và gen giữ nhà, glyxeraldehyt 3-phosphat đehyđrogenaza (GAPDH) được thử nghiệm từ toàn bộ ARN từ từng lỗ đã được xử lý bằng chất ức chế hoặc từng lỗ được xử lý bằng DMSO trong các bản sao kỹ thuật. Từng lỗ thử nghiệm qRT-PCR chứa các thành phần sau theo kit các chất phản ứng hỗn hợp chính theo quy trình PCR phiên mã ngược một bước TaqMan® (do Invitrogen cung cấp): 10ul 2X hỗn hợp chính PCR chung TaqMan®, 0,5ul 40X hỗn hợp gen phiên mã ngược/chất ức chế RNaza Multiscribe™, 1ul thử nghiệm biểu hiện gen p21 20X TaqMan® (do Invitrogen cung cấp) hoặc 1ul thử nghiệm biểu hiện gen GAPDH 20X TaqMan® (do Invitrogen cung cấp), cộng với 5ul toàn bộ ARN và 3,5ul DEPC-H_2O (do EMD Chemicals; Gibbstown, NJ cung cấp). Các phản ứng phản ứng chuỗi polymeraza phiên mã ngược định lượng (qRT-PCR) được thử nghiệm trên thiết bị Applied Biosystems Prism 7900HT, bằng cách áp dụng phương pháp định lượng tương đối (delta delta Ct) với các điều kiện quay vòng dưới đây: 30 phút ở 48°C, tiếp theo là 10 phút ở 95°C, sau đó là 40 chu kỳ mỗi chu kỳ 15 giây ở 95°C và 1 phút ở 60°C. Dữ liệu được phân tích theo phần mềm Applied Biosystems SDS2.2, bằng cách sử dụng GAPDH làm đối chứng nội sinh và các mẫu đã được xử lý bằng DMSO để chuẩn hóa. Phần mềm SDS2.2 tính định lượng tương đối (Relative Quantification - RQ) hoặc gia tăng gấp p21 so với đối chứng DMSO cho từng mẫu đã được xử lý. Mức độ cảm ứng gấp p21 tối đa (100%) được xác định bởi hiện tượng khớp tối đa đường cong của hợp chất tham chiếu. Việc gây gấp p21 ở từng liều chất ức chế đã được thử được chuyển hóa thành trị số thể hiện tỷ lệ phần trăm của mức độ tối đa. Đường cong liều lượng-đáp ứng được tạo ra bằng cách áp dụng phần mềm XLFit (do ID Business Solutions, Alameda, CA cung cấp) để tính các trị số chuyển tiếp IC_{50} cho từng chất ức chế được thử.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperidin-3-yl)axetic.

2. Hợp chất axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperidin-3-yl)axetic, hoặc muối dược dụng của nó.

3. Dược phẩm chứa axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperidin-3-yl)axetic cùng với tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

4. Dược phẩm chứa axit 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clophenyl)-6-(4-clophenyl)-1-((S)-1-(isopropylsulfonyl)-3-metylbutan-2-yl)-3-metyl-2-oxopiperidin-3-yl)axetic, hoặc muối dược dụng của nó, cùng với tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.